

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO VOLUMÉTRICO DE ADENOMAS
HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES:

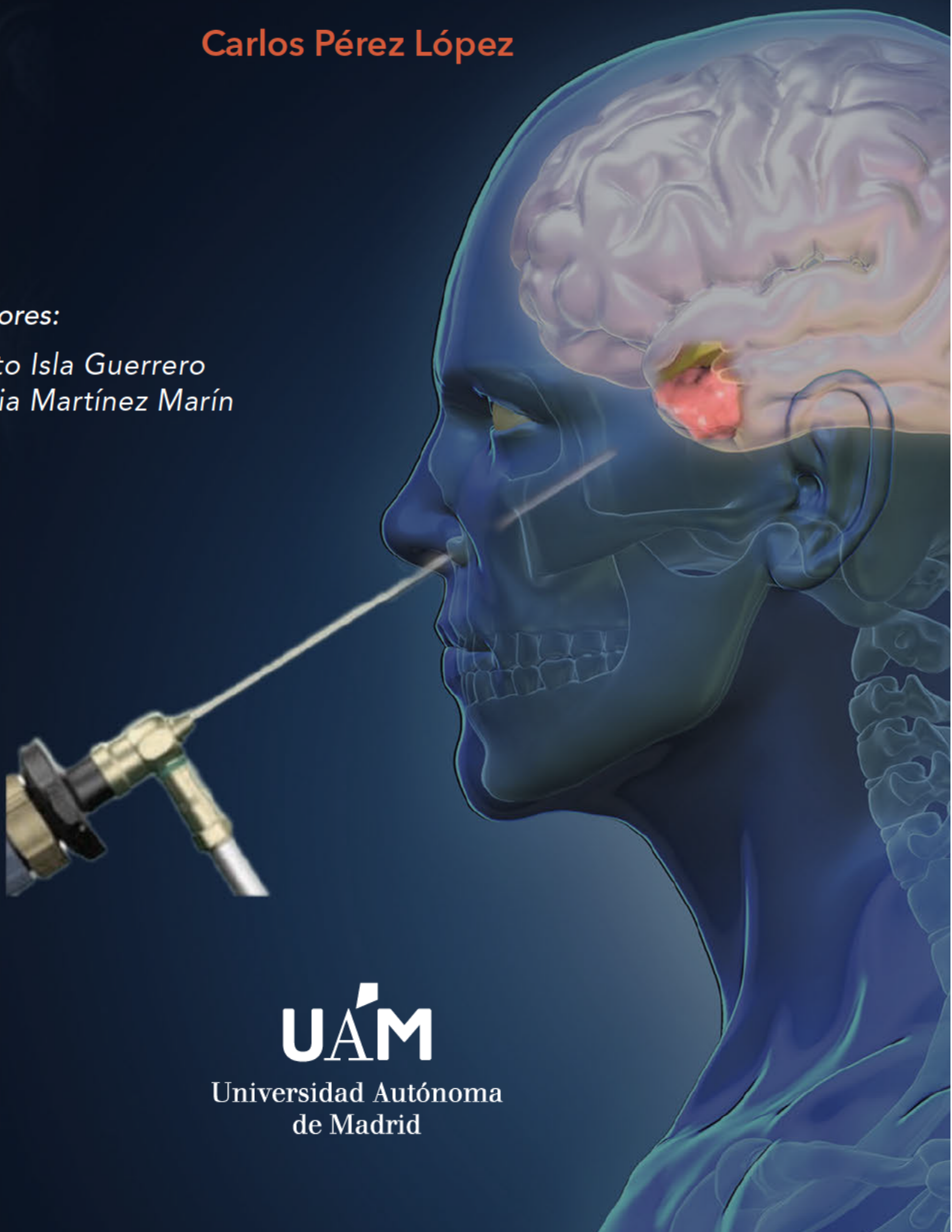
FACTORES IMPLICADOS EN EL GRADO DE RESECCIÓN
EN CIRUGÍA ENDOSCÓPICA ENDONASAL

Carlos Pérez López

Directores:

Alberto Isla Guerrero

Virginia Martínez Marín



UAM

Universidad Autónoma
de Madrid

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

**ESTUDIO VOLUMÉTRICO DE ADENOMAS
HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES:**

**FACTORES IMPLICADOS EN
EL GRADO DE RESECCIÓN EN CIRUGÍA
ENDOSCÓPICA ENDONASAL**

TESIS DOCTORAL

Carlos Pérez López

Madrid, 2021

Directores:

Alberto Isla Guerrero

Virginia Martínez Marín

D. Alberto Isla Guerrero, doctor en Medicina y profesor titular del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid,


D^a Virginia Martínez Marín, doctora en Medicina y colaborador clínico docente del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICAN:

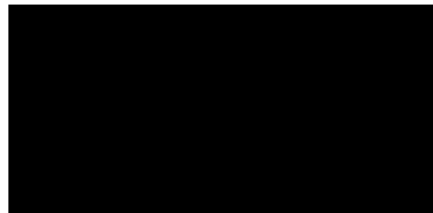
Que el trabajo titulado “ESTUDIO VOLUMÉTRICO DE ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES: FACTORES IMPLICADOS EN EL GRADO DE RESECCIÓN EN CIRUGÍA ENDOSCÓPICA ENDONASAL”, realizado bajo nuestra dirección por D. Carlos Pérez López, reúne las condiciones de rigor científico, originalidad, metodología y redacción exigibles en una tesis doctoral.

Por tanto, puede ser leída y defendida para aspirar al título de doctor en Medicina y Cirugía.

En Madrid, a 22 de noviembre de 2020.



Fdo: Dr. Alberto Isla Guerrero



Dra. Virginia Martínez Marín

“Siempre es necesario tener presente en nuestra labor la humildad e insignificancia de la propia obra. Apenas representa un corto y efímero eslabón de contacto entre pasadas y futuras generaciones”.

Dr. Sixto Obrador

“El cerebro es el más sobrevalorado de los órganos. Si tuviéramos dos cerebros, diríamos el doble de tonterías”.

Woody Allen

*A Blanca y Valeria,
por vuestra generosidad, amor y paciencia.*

AGRADECIMIENTOS

A Alberto Isla, a quien debo el planteamiento del proyecto, por su ayuda constante durante todo el desarrollo. Ha sido un modelo a seguir durante los 21 años que llevo en contacto con la neurocirugía.

A Virginia Martínez Marín, por su apoyo incansable, visión crítica y por su acertadas correcciones y consejos, aportando una perspectiva médica al trabajo.

A Alexis Palpán, por su ilusión y tesón; sin su ayuda esta tesis no habría sido posible.

A Alberto Fernández, eminente endocrinólogo, por ser la primera persona en confiar en mí para poner a sus pacientes en mis manos.

A todos los especialistas, especialmente endocrinólogos, que diagnosticaron, trataron y me remitieron a sus pacientes con adenomas hipofisarios. La lista es muy larga, y tengo mucho que agradecerles: Cristina, Beatriz, Patricia, Paola, Gúmer, Garci, Sharona...

A los otorrinolaringólogos que pacientemente aguantan mis manías durante las cirugías. Por todo lo que me habéis enseñado y por vuestra imprescindible colaboración. Julio, Carolina y Álvaro: muchas gracias.

A mis compañeros del Servicio de Neurocirugía del Hospital La Paz, por su confianza, respeto y colaboración. Especialmente a Jorge, por descubrirme el mundo del Slicer 3D.

A todos los pacientes que accedieron a ponerse en mis manos con fe ciega, a veces excesiva.

A toda mi familia, por su cariño, apoyo, y enseñanzas.

Y especialmente a mis padres, a quienes debo todo. Grandes luchadores, siempre me han transmitido el espíritu de superación y han estado cerca cuando lo he necesitado.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	15
RESUMEN	17
ABSTRACT	21
I. INTRODUCCIÓN.....	25
1. ANATOMÍA	27
1.1. Hipófisis.....	27
1.2. Hueso esfenoides.....	29
1.3. Hueso selar.....	30
1.4. Seno esfenoidal	31
1.5. Diafragma selar.....	37
1.6. Seno cavernoso.....	38
1.7. Anatomía vascular de la región selar.....	40
1.8. Anatomía supraselar.....	41
1.9. Relaciones vasculares de la región supraselar.....	43
2. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.....	45
2.1. Clasificaciones.....	45
2.2. Clasificación histológica de la OMS 2017.....	47
2.3. Adenomas productores de GH	52
2.4. Adenomas productores de ACTH.....	53
2.5. Adenomas productores de prolactina	54
2.6. Adenomas productores de TSH.....	55
2.7. Adenomas productores de gonadotropinas	55
3. ADENOMAS HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES	56
3.1. Epidemiología.....	56
3.2. Etiopatogenia	57
3.3. Clínica.....	58
3.4. Diagnóstico	65
3.4.1. Estudio endocrinológico.....	65
3.4.2. Pruebas de imagen	66
3.4.3. Estudio oftalmológico	71
3.4.4. Historia natural de los AHNF	74

3.5. Tratamiento	75
3.5.1. Tratamiento médico	75
3.5.2. Tratamiento quirúrgico	76
3.5.3. Radioterapia.	76
3.5.4. Abordaje terapéutico de los AHNF	78
4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISIARIOS	80
4.1. Historia de la cirugía de la región selar.....	80
4.2. Historia de los abordajes endoscópicos de base de cráneo	83
4.3. Comparación entre endoscopia y microcirugía	84
4.4. Endoscopia endonasal de base de cráneo	88
4.4.1. Equipo e instrumental quirúrgico	88
4.4.2. Análisis preoperatorio	90
4.4.3. Procedimiento quirúrgico.....	91
4.4.4. Complicaciones	98
4.4.5. Cuidados postoperatorios y seguimiento.....	99
4.5. Guías de actuación ante el paciente con AHNF.....	100
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	103
1. HIPÓTESIS.....	105
2. OBJETIVOS	106
2.1. Objetivo principal	106
2.2. Objetivos secundarios	106
III. MATERIAL Y MÉTODOS	107
1. METODOLOGÍA.....	109
2. DATOS ADMINISTRATIVOS	110
3. POBLACIÓN DIANA	111
3.1. Criterios de inclusión	111
3.2. Criterios de exclusión	111
4. RECOGIDA DE DATOS	112
5. VARIABLES MEDIDAS Y TÉCNICAS UTILIZADAS	113
5.1. Epidemiología.....	113
5.2. Clínica.....	113
5.3. Estudio endocrinológico	113
5.4. Estudio oftalmológico	114

5.5. Estudios de imagen.....	114
5.6. Protocolo quirúrgico.....	122
5.7. Complicaciones postquirúrgicas	125
6. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO	126
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	126
IV. RESULTADOS	129
1. EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA	131
2. ENDOCRINOLOGÍA	133
3. NEUROOFTALMOLOGÍA.....	136
4. PRUEBAS DE IMAGEN.....	137
5. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	143
6. COMPLICACIONES	146
7. SEGUIMIENTO	147
8. FACTORES INDEPENDIENTES PREDICTIVOS DE RESECCIÓN COMPLETA.....	149
9. CURVA DE APRENDIZAJE	153
V. DISCUSIÓN	157
1. EPIDEMIOLOGÍA	164
2. ANTECEDENTES PERSONALES	165
3. CLÍNICA	166
4. ENDOCRINOLOGÍA	167
5. NEUROOFTALMOLOGÍA.....	171
6. PRUEBAS DE IMAGEN.....	173
6.1. Grado de Knosp	173
6.2. Volumen tumoral y diámetro máximo	174
6.3. Distancia intercarotídea.....	176
6.4. Invasión supraselar y de clivus	177
6.5. Tipo de seno esfenoidal.....	178
6.6. Cintura tumoral.....	178
6.7. Contenido hemorrágico	179
6.8. Nódulo tumoral	179
6.9. Señal en T2	180

7. GRADO DE RESECCIÓN	184
8. FACTORES INDEPENDIENTES PREDICTIVOS DE RESECCIÓN COMPLETA.....	188
9. ¿ES APLICABLE LA ESCALA TRANSSPHER EN UN SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA GENERAL?	190
10. RECONSTRUCCIÓN Y COLGAJO DE MUCOSA LIBRE	193
11. COMPLICACIONES.....	195
11.1. Fístulas de LCR	196
11.2. Endocrinológicas.....	196
11.3. Epistaxis	197
11.4. Hematoma en el lecho quirúrgico.....	197
11.5. Meningitis.....	198
12. SEGUIMIENTO.....	199
13. CURVA DE APRENDIZAJE	200
13. 1. Grado de resección	200
13.2. Complicaciones y seguimiento.....	200
13.3. Configuración de nuestra curva de aprendizaje.....	201
14. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	202
VI. CONCLUSIONES.....	203
VII. REFERENCIAS.....	207
VIII. ICONOGRAFÍA	239
IX. ANEXOS	249
ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO	251
ANEXO II. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	253
ANEXO III. NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA	257
ANEXO IV. DATOS RADIOLÓGICOS COMPLETOS.....	259
ANEXO V. PUBLICACIONES SURGIDAS A PARTIR DE ESTA TESIS	263
ANEXO VI. PREMIOS OBTENIDOS A PARTIR DE ESTA TESIS.....	295
ANEXO VII. MATERIAL AUDIOVISUAL DE APOYO AL CONTENIDO DE ESTA TESIS.....	299

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACI	Arteria carótida interna	OCT	Tomografía de coherencia óptica
ACTH	Corticotropina	OMS	Organización Mundial de la Salud
ADH	Hormona antidiurética	ORL	Otorrinolaringología
AHF	Adenoma hipofisario funcionante	PET	Tomografía por emisión de positrones
AHNF	Adenoma hipofisario no funcionante	PIT1	Factor de transcripción hipofisario 1
αER	Subunidad alfa del receptor estrogénico	POMC	Proopiomelanocortina
CNS	Congress of Neurological Surgeons	PPCC	Pares craneales
DHEA	Dehidroepiandrosterona	PRL	Prolactina
EET	Endoscopia endonasal transesfenoidal	RC	Resección completa
FFCC	Factores de crecimiento	RM	Resonancia magnética
FSH	Hormona foliculoestimulante	RNFL	Capa de fibra nerviosa retiniana
GD	Gadolinio	RT	Radioterapia
GH	Hormona de crecimiento	SF1	Factor esteroideogénico 1
GnRH	Hormona estimulante de gonadotropinas	SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
GR	Grado de resección	TAC	Tomografía axial computarizada
Gy	Gray	TPIP	Factor de transcripción hipofisario t-box
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo I	TSH	Tirotropina
IHQ	Inmunohistoquímica	V	Nervio trigémino o V par craneal
III	Nervio oculomotor común o III par craneal	V1	Nervio oftálmico
IV	Nervio troclear o IV par craneal	V2	Nervio maxilar
LCR	Líquido cefalorraquídeo	V3	Nervio mandibular
LH	Hormona luteinizante	VI	Nervio abducens o VI par craneal
mRNA	RNA mensajero		
OCR	Receso óptico carotídeo		

RESUMEN

Introducción

Los adenomas hipofisarios son el tipo de tumor intracraneal más frecuente después de gliomas, meningiomas y schwannomas; su histología suele ser benigna y su crecimiento lento¹. Los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) suponen el 15-54% de ellos, y su tratamiento es fundamentalmente quirúrgico, siendo la cirugía endoscópica endonasal transesfenoidal (EET) el abordaje más utilizado en la actualidad, tras haber ido ganando terreno durante los últimos años a la misma vía de abordaje, pero realizada con microscopio¹. Existen numerosas publicaciones en las que se busca correlacionar factores predictivos preoperatorios con el grado de resección quirúrgica de los adenomas hipofisarios, pero encontramos una gran variabilidad en las diferentes series publicadas en cuanto al grado de resección, diagnóstico, características morfológicas de cada serie, técnica quirúrgica empleada y datos preoperatorios que se recogen en cada una de ellas²⁻⁵. Esta heterogeneidad hace que sea difícil comparar estos trabajos y que las conclusiones nunca sean las mismas.

El factor común a casi todas estas series es la influencia negativa que tiene la invasión del seno cavernoso (expresado habitualmente a través del grado de Knosp) a la hora de intentar realizar una resección completa (RC), pero hay muchos trabajos que no recogen la proporción de casos con altos grados de Knosp, con lo cual falta una información muy importante a la hora de comparar el grado de resección (GR) entre diferentes estudios^{4,6,7}. Otros puntos importantes son la definición de RC, que en pocos trabajos se explica de forma clara cómo se realiza, y cómo se miden los volúmenes pre y postquirúrgicos; creemos que para precisar porcentajes de resección con exactitud es necesario realizar mediciones igual de precisas, más allá del modelo elipsoide con la fórmula $(A \times B \times C)/2$.

Objetivo

El principal objetivo es la identificación de factores predictivos preoperatorios de RC de AHNF a través de la EET. Entre los objetivos secundarios se incluyó la realización de una validación externa de la escala TRANSSPHER⁴ (Figura 1) para la predicción de RC de los AHNF.

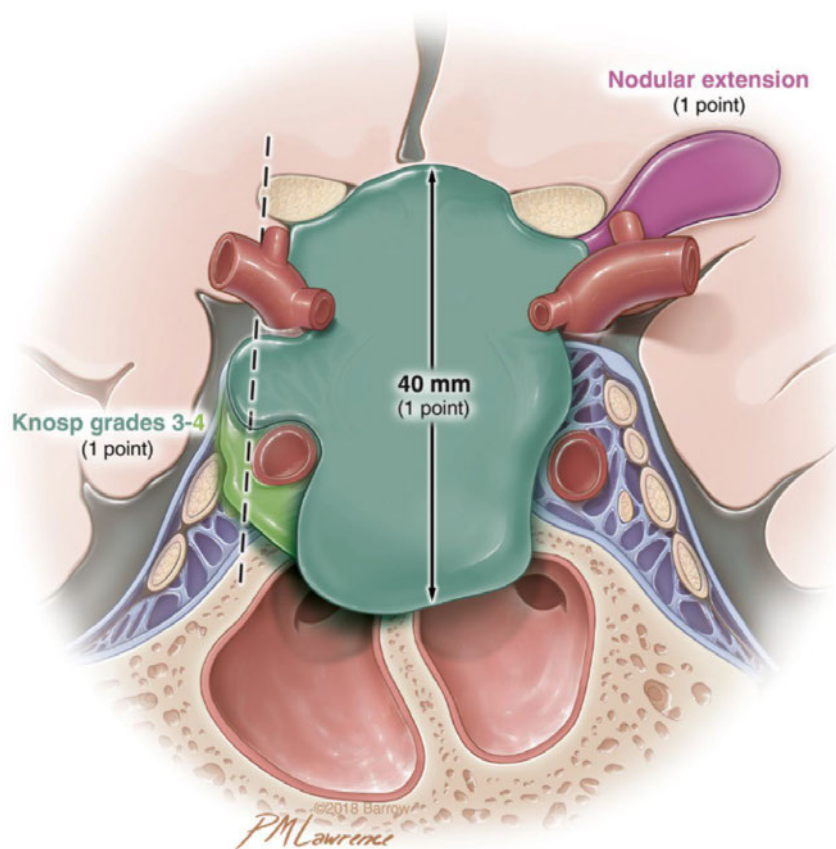


Figura 1. Escala TRANSSPPHER para predecir las probabilidades de resección completa de un AHNF. Se asigna un punto si el diámetro máximo es superior a 40 mm, un punto para grados de Knosp 3 y 4, y otro punto si existe extensión nodular del adenoma. La suma dará el grado TRANSSPPHER, hasta un máximo de 3 puntos. Imagen de Mooney y cols, *Operative Neurosurgery*, 2019⁴.

Métodos

En 100 cirugías consecutivas de AHNF resecaos entre 2006 y 2019 en el Hospital Universitario La Paz se analizaron datos epidemiológicos, clínicos y diferentes aspectos radiológicos que pudieran ser predictores de resección completa.

El grado de resección se midió objetivamente a través de un preciso análisis volumétrico empleando un software semiautomático (Smartbrush®). Todos los pacientes fueron operados por el mismo equipo quirúrgico, con las mismas indicaciones, por vía endoscópica endonasal, y además se trataba de los 100 primeros casos de AHNF operados por el mismo cirujano.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario La Paz (versión 1,1, código HULP PI-3922).

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) de IBM, en su versión 25, 2017. Se trabajó con significación estadística del 5%.

Para la asociación de variables categóricas se empleó el test de X^2 o en su defecto se estudiaron en tablas 2x2 con el test exacto de Fisher. Para la comparación de variables continuas se usaron los test de Wilcoxon, t de Student, o el análisis de la varianza (ANOVA), en función del número de variables de agrupación. Se utilizó el test de Kruskal-Wallis para contrastar que las diferentes muestras estaban equidistribuidas dentro de los grupos creados de cada variable a analizar. El análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) se realizó para resumir el equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad de los diferentes umbrales del diámetro máximo y el volumen preoperatorio, y elegimos el punto de corte que ofrecía el mejor porcentaje de clasificación correcta, que también se utilizó para comparar las escalas TRANSSPHER original y modificada. La regresión logística multivariante se realizó para predecir la resección completa mediante el uso de factores bivariados significativos.

Resultados

El volumen tumoral medio prequirúrgico fue de 8,58 cm³ (rango 0,5-58 cm³), el diámetro máximo de 27,3 mm (rango 7-67 mm), y el grado de Knosp era alto (3,4) en el 55% de los adenomas. En el análisis por regresión logística multivariante, encontramos que ni el volumen tumoral ni el diámetro máximo eran variables predictivas de RC ya que ambas variables se correlacionaban entre sí, y ambas se correlacionaban también con el grado de Knosp, que debido a su elevada potencia estadística ($p < 0,001$, odds ratio 25,65 con 95% intervalo de confianza de 7,19-91,52) anulaba la posible influencia de los otros dos factores. En un nivel de predicción inferior al grado de Knosp, la cirugía hipofisaria previa ($p=0,023$, odds ratio 5,81) y la señal tumoral isointensa en T2 ($p=0,034$, odds ratio 3,75) influían negativamente en las probabilidades de realizar una RC. Otras variables como el volumen tumoral, diámetro máximo, cintura tumoral, expansión nodular, invasión supraselar o clival, tipo de seno esfenoidal, distancia intercarotídea o la presencia de componente hemorrágico no tenían influencia significativa sobre la capacidad de realizar una RC.

La capacidad predictiva de RC de la escala TRANSSPHER aplicada a nuestra serie era poco útil, con un área bajo la curva ROC de 0,817. Modificando dicha escala en base a nuestros resultados sobre los factores predictivos de RC, se obtiene una escala más práctica y aplicable en nuestro medio, con un área bajo la curva ROC de 0,877.

Conclusiones

En nuestro trabajo sobre todas las variables analizadas, sólo tres factores predijeron de forma significativa la probabilidad de realizar una RC: grado de Knosp, cirugía selar previa, y señal isointensa en la secuencia T2 de la resonancia magnética (RM).

La utilidad de la escala TRANSSPHER en un Servicio de Neurocirugía General es escasa, por lo que proponemos una escala predictiva de resecabilidad basada en nuestros hallazgos, que permitirá tomar mejores decisiones prequirúrgicas e intraoperatorias, y ofrecer al paciente un dato pronóstico más preciso.




Introduction

Pituitary adenomas are the most frequent type of intracranial tumor after gliomas, meningiomas and schwannomas; its histology is usually benign and its growth pattern is slow. Non-functioning pituitary adenomas account for 15-54% of them, and their treatment is mainly surgical, with endoscopic transsphenoidal endoscopic surgery as the most widely used approach nowadays. There are many publications that seek to correlate preoperative predictive factors with the extent of resection of pituitary adenomas, but we found great variability in the different series published in terms of the extent of resection, diagnosis, morphological characteristics of each series, surgical technique employed and preoperative data collected in each one of them. This heterogeneity makes it difficult to compare these studies and the conclusions are never the same.

The common factor in most of these series is the negative influence that cavernous sinus invasion (usually expressed through the Knosp grade) has when attempting to perform a gross total resection, but there are many studies that do not include the proportion of cases with high Knosp grades, which is a very important information when comparing the extent of resection between different studies. Other important points are the definition of gross total resection, which only in a few studies clearly explain how it is performed, and how pre and postsurgical volumes are measured. We believe that to specify resection percentages accurately it is necessary to perform equally precise measurements, beyond the ellipsoid model with the formula $(A \times B \times C)/2$.

Objective

The main objective is the identification of preoperative predictive factors of gross total resection of nonfunctioning pituitary adenoma through endoscopic transsphenoidal surgery. Secondary objectives included the performance of an external validation of the TRANSSPHER scale for the prediction of gross total resection of the nonfunctioning pituitary adenoma.



Methods

Epidemiological, clinical and different radiological data that could be predictors of gross total resection were analyzed in 100 consecutive surgeries of nonfunctioning pituitary adenomas resected between 2006 and 2019 at Hospital Universitario La Paz.

The extent of resection was objectively measured through a precise volumetric analysis using a semiautomatic software (Smartbrush®). All the patients were operated on by the same surgical team, with the same indications, by endonasal endoscopy, and it was also the first 100 cases of non-functioning pituitary adenoma operated by the same surgeon.

All patients signed the informed consent and the study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario La Paz (version 1.1, HULP code PI-3922).

Statistical analysis was performed with IBM's SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software, version 25, 2017. It was worked with a statistical significance of 5%.

For the association of categorical variables, the X^2 test was used or, failing that, 2x2 tables were studied with Fisher's exact test. For the comparison of continuous variables, the Wilcoxon test, Student's t test, or the analysis of variance (ANOVA), depending on the number of grouping variables, were used. The Kruskal-Wallis test was used to contrast that the different samples were equidistributed within the groups created for each variable to be analyzed. The receiver operating characteristics (ROC) curve analysis was performed to summarize the balance between sensitivity and specificity of the different thresholds for maximum diameter and preoperative volume, and we chose the cutoff point that offered the best right classification percentage, and which was also used to compare the original and modified TRANSSPHER scales. Multivariate logistic regression was performed to predict gross total resection using significant univariate factors.

Results

The preoperative mean tumor volume was 8.58 cm³ (range 0.5-58 cm³), the maximum diameter was 27.3 mm (range 7-67 mm), and the Knosp grade was high (3.4) in 55% of adenomas. In the multivariate logistic regression analysis, we found that neither tumor volume nor maximum dimension were predictive variables of gross total resection since both variables were correlated with each other, and both were also correlated with the Knosp grade, which due to its high statistical power ($p < 0.001$, odds ratio 25.65 with 95% confidence interval 7.19-91.52) canceled out

the possible influence of the other two factors. At a prediction level lower than the Knosp grade, previous pituitary surgery ($p = 0.023$, odds ratio 5.81) and isointense tumor signal on T2 ($p = 0.034$, odds ratio 3.75) negatively influenced the probabilities of performing a gross total resection. Other variables such as tumor volume, maximum diameter, tumor waist, nodular expansion, suprasellar or clival invasion, type of sphenoid sinus, intercarotid distance or the presence of a hemorrhagic component had no significant influence on the ability to perform a gross total resection.

The gross total resection predictive ability of the TRANSSPHER scale applied to our series was not very useful, with an area under the ROC curve of 0.817. Modifying the TRANSSPHER scale based on our results on the predictive factors of gross total resection, a more practical and applicable scale is obtained, with an area under the ROC curve of 0.877. This grading scale is more appropriate according to the characteristics of our environment.

Conclusions

In our study on all the variables analyzed, only three factors significantly predicted the probability of performing a gross total resection: Knosp grade, previous sellar surgery, and isointense signal in the T2 sequence of magnetic resonance imaging.

The usefulness of the TRANSSPHER scale in a General Neurosurgery Department is limited, so we propose a predictive scale for resectability based on our findings, which will allow better preoperative and intraoperative decisions to be made, and offer the patient more accurate prognostic data.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN



1. ANATOMÍA

1.1. Hipófisis

La hipófisis es una glándula que se encuentra en la base del cerebro unida a éste por medio del tallo hipofisario, en el centro de la base del cráneo (figura 2). Sus dimensiones aproximadas son de 5 x 10 x 6 mm y tiene un peso de 0,5 g en condiciones normales, aunque puede doblar su tamaño durante el embarazo; está localizada en una cavidad ósea de la base del cráneo llamada silla turca. La glándula controla una serie de funciones hormonales que son fundamentales para el crecimiento humano y el metabolismo^{6,7}.

La hipófisis se compone de un lóbulo anterior (adenohipófisis) que supone 2/3 de su volumen total y otro posterior (neurohipófisis), que es 1/3 del mismo; ambos lóbulos son embriológica, anatómica y funcionalmente distintos. El lóbulo anterior rodea la parte inferior del tallo hipofisario para formar la pars tuberalis, y el tallo hipofisario generalmente se adhiere a la porción anterosuperior de la hipófisis. El lóbulo anterior es más firme y consistente, pero se separa fácilmente de las paredes selares anteriores y laterales. En cambio, el lóbulo posterior es más suave y gelatinoso, aunque está más firmemente unido a las paredes selares, y por tanto es difícil de extirpar. La superficie inferior de la glándula se ajusta al suelo de la silla turca, mientras que la forma de las superficies superior y laterales de la glándula es muy variable porque bordean las estructuras del seno cavernoso y el diafragma selar⁷. La superficie superior es generalmente ovoide y puede volverse triangular si las arterias carótidas comprimen la glándula lateral y posteriormente. La anchura de la hipófisis suele ser igual o ligeramente mayor que su altura y su profundidad. Además, la superficie superior de la parte posterior la glándula se puede distinguir del lóbulo anterior por su color más claro. Este es un punto anatómico importante que puede ayudar a distinguir los dos lóbulos cuando la hipófisis se aborda transcranealmente⁶.

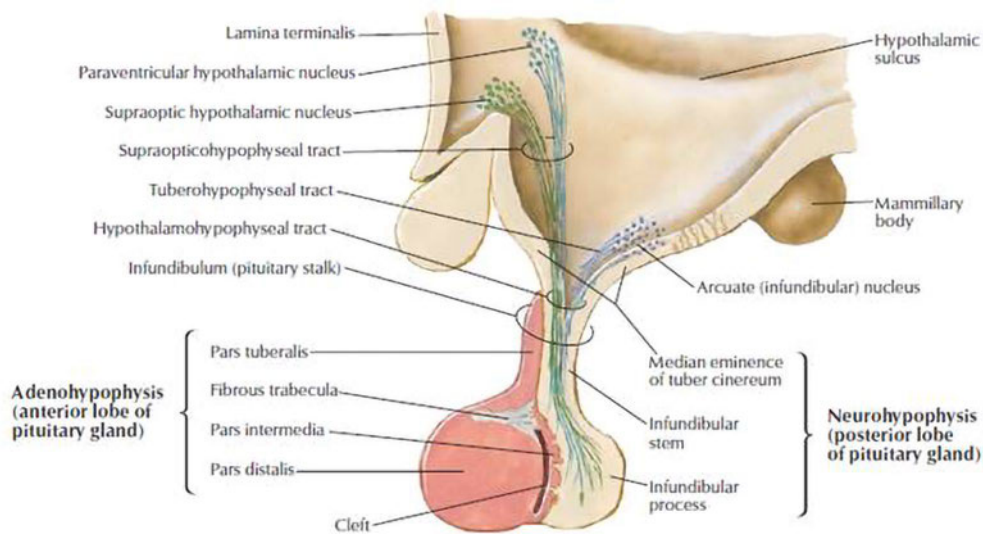


Figura 2. Anatomía de la glándula hipofisaria y conexiones con el hipotálamo. Imagen de Netter F.H. y cols⁸.

Dada su ubicación central, la hipófisis está rodeada por varias estructuras neurovasculares críticas. Éstas incluyen los nervios ópticos, el quiasma óptico y la circulación anterior del polígono de Willis superiormente; senos cavernosos, arterias carótidas internas y nervios craneales lateralmente; y la circulación cerebral posterior y el tronco del encéfalo posteriormente. Estas estructuras neurovasculares, habitualmente separadas de la hipófisis por pocos milímetros, la rodean superior, lateral y posteriormente. Anteriormente, la glándula está encerrada por el seno esfenoidal⁷, que es la principal razón por la que los abordajes más utilizados y seguros a la región sellar son los transesfenoidales.

La adenohipófisis produce las hormonas de crecimiento (GH), prolactina (PRL), tirotropina (TSH), corticotropina (ACTH), hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH); estas hormonas estimularán diferentes órganos diana (tiroides, suprarrenales, gónadas, etc), provocando la secreción de la hormona correspondiente en cada uno de ellos. Por su parte, la neurohipófisis se encarga de la secreción de la hormona antidiurética (ADH), fundamental en el metabolismo hídrico, y de la oxitocina, que es un factor de inducción lácteo y estimulante para la contracción del músculo liso uterino. Ambas hormonas se producen en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, conectado a través del tallo hipofisario con la neurohipófisis, donde se almacenan para ser expulsadas al torrente sanguíneo.

1.2. Hueso esfenoides

El esfenoides contribuye en gran medida a la anatomía de las regiones selar y paraselar, lo cual unido a la complejidad de las estructuras neurovasculares que lo rodean y atraviesan hace que el conocimiento de su anatomía sea imprescindible para cualquier cirujano de hipófisis. Este hueso tiene forma de mariposa dividido en un cuerpo central, dos alas mayores, dos alas menores, y dos procesos pterigoideos que apuntan hacia abajo desde el cuerpo esfenoidal. Las alas menores se originan en la parte superomedial del hueso central, y las alas mayores se inician en su parte inferior.

El ala menor junto con el planum esfenoidal forma parte de la base craneal anterior, que alberga los tractos olfatorios, los giros rectos y la parte posterior del lóbulo frontal. El ala menor también contribuye a formar la parte posterior de la órbita.

En estrecha asociación con estas estructuras óseas centrales se encuentran la hipófisis, el quiasma óptico, y varios nervios craneales que atraviesan diferentes orificios óseos. El límite lateral de la fosa craneal media está formado por la parte lateral de las alas menores y mayores del esfenoides, y aloja el lóbulo temporal del cerebro. El ala mayor también forma la pared lateral de la órbita y el techo de la fosa infratemporal^{6,7}.

Existen diversos nervios craneales que atraviesan múltiples orificios dentro del hueso esfenoides. La fisura orbitaria superior, situada entre el margen inferior del ala menor y el margen superior del ala mayor, es atravesada por el nervio óptico (II par craneal), troclear (IV par), abducens (VI par), y la rama oftálmica del nervio trigémino (rama V1 del V par). Los canales ópticos se encuentran por encima y medialmente a la fisura orbitaria superior, de la cual se separa por medio de un puente óseo llamado *optic strut*. Extracranealmente corresponde al receso opticocarotídeo lateral, una importante marca anatómica en la pared esfenoidal lateral, de gran utilidad durante la cirugía transesfenoidal. Otros agujeros importantes que encontramos en el hueso esfenoides, situados en la unión del cuerpo y el ala mayor, son el foramen rotundum, canal pterigoideo, foramen oval y foramen espinosum (figura 3). Las principales estructuras que pasan por estos agujeros son el nervio maxilar (rama V2 del V par), nervio vidiano, nervio mandibular (rama V3 del V par) y arteria meníngea media, respectivamente⁹.

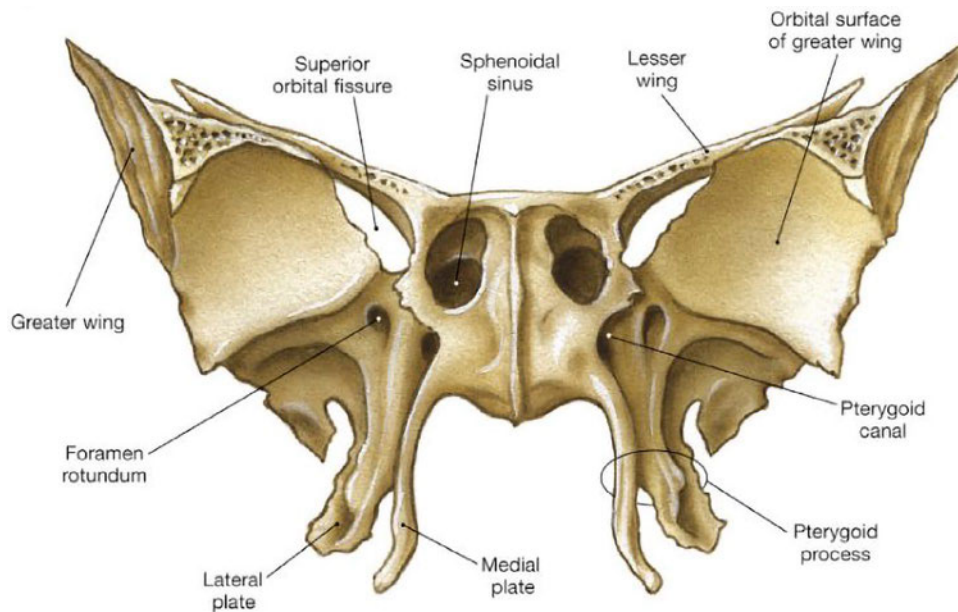


Figura 3. Hueso esfenoides con los orificios a través de los que abandonan el cráneo las estructuras neurovasculares. Imágenes de Netter F.H. y cols⁸.

También hay importantes estructuras vasculares que tienen una relación íntima con el hueso esfenoides. Las arterias carótidas internas se proyectan en él y forman unas prominencias en la pared lateral del seno esfenoidal. Los senos cavernosos, discutidos más adelante con mayor detalle, se apoyan en la porción lateral de la hipófisis y sirven como camino de paso para la extensión lateral de algunos adenomas hipofisarios. Los senos intercavernosos pasan a través de la cavidad selar y del dorso selar, conectando ambos senos cavernosos. Finalmente, la arteria basilar se encuentra en la superficie posterior del hueso esfenoides, que forma parte del clivus superior⁷.

1.3. Hueso selar

La silla turca es una región ósea del hueso esfenoides que aloja a la glándula hipofisaria. La glándula está limitada anteriormente por el tubérculo selar y posteriormente por el dorso de la silla. El tubérculo es una cresta gruesa de hueso que conecta la fosa selar con el planum esfenoidal. Entre el tubérculo selar y el planum esfenoidal se encuentra una depresión limitada lateralmente por los agujeros ópticos llamados el surco quiasmático. El quiasma óptico generalmente se encuentra posterior a esta marca ósea. La silla turca tiene a cada lado tres espículas óseas o prominencias: las apófisis clinoides media, anterior y posterior. Las dos últimas son puntos de fijación del tentorio. Las clinoides anteriores se ubican en la zona medial de las alas menores

del esfenoides, las clinoides medias se originan lateralmente al tubérculo selar, y las clinoides posteriores se encuentran en la zona superolateral del dorso de la silla¹⁰.

La altura de la silla es la distancia entre el suelo selar y la línea que conecta el tubérculo y el dorso. La longitud de la silla es la dimensión anteroposterior más grande de la fosa hipofisaria, típicamente ubicada a nivel del tubérculo. La mayor distancia entre los dos surcos carotídeos se considera la anchura selar⁷.

1.4. Seno esfenoidal

El seno esfenoidal, contenido dentro de la parte central del hueso esfenoidal, se considera la puerta de entrada a la hipófisis, región paraselar y base anterior del cráneo. Es un seno paranasal de gran tamaño ubicado posterior al seno etmoidal, generalmente dividido en dos mitades desiguales por un solo septo vertical. Sin embargo, no es raro encontrar múltiples tabiques completos e incompletos que dividen el seno en varias celdas (figura 4), lo que complica la anatomía descriptiva de esta región¹¹. La separación vertical principal a menudo se continúa posteriormente por debajo de la silla turca hasta el receso clival. Sin embargo, este tabique se puede dirigir hacia cualquiera de los sifones carotídeos, lo que obliga a la necesidad de realizar una disección atraumática y cuidadosa mientras se eliminan estos tabiques para evitar dañar las estructuras vasculares subyacentes.

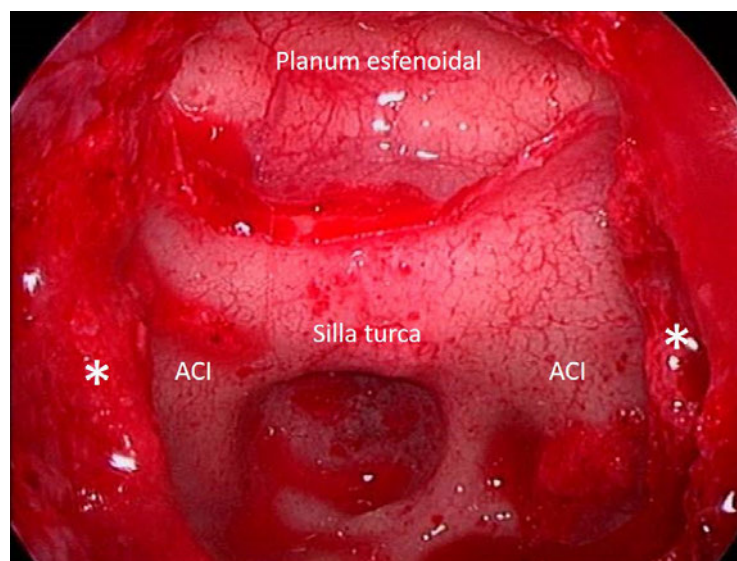


Figura 4. Imagen intraoperatoria del interior del seno esfenoidal, antes de retirar la mucosa que tapiza sus paredes. En este caso carece del típico tabique central, y muestra dos tabiques (*) laterales. ACI: arteria carótida interna.

Los tabiques individuales se encuentran en el 68% de los casos, y pueden encontrarse a una distancia de hasta 8 mm de la línea media. El ostium natural del seno esfenoidal es elíptico y generalmente está ubicado en la cara anterosuperior de la pared anterior del seno esfenoidal, aproximadamente 1,5 cm superior a las coanas en el receso esenoetmoidal, adyacente a la punta posterior del cornete medio y el borde inferior del cornete superior (Figura 5A). La ampliación de este ostium nos dará acceso al interior del seno esfenoidal, donde podremos identificar las prominencias carotídeas, la silla turca, el clivus y el planum esfenoidal (Figura 5B).

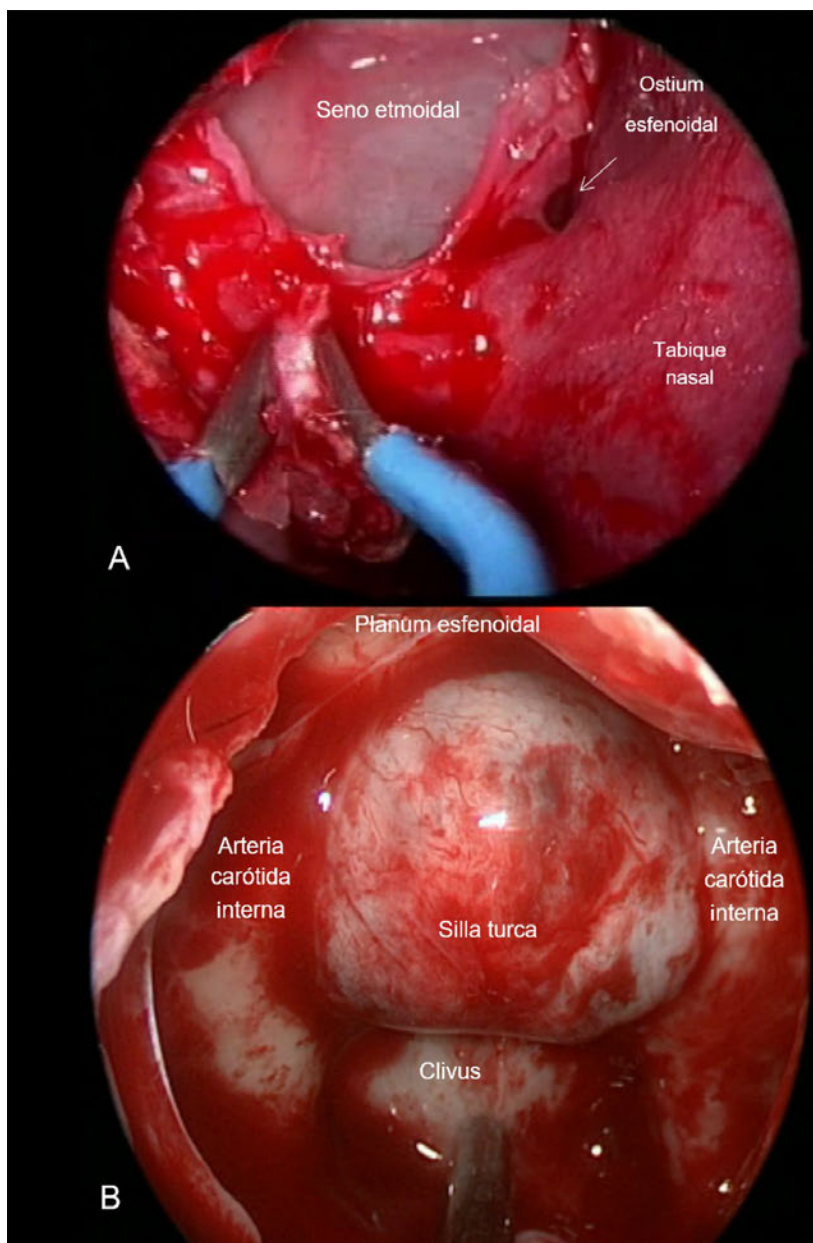


Figura 5. A. Ostium esfenoidal de la fosa nasal derecha, punto de acceso al seno esfenoidal. B. Silla turca remodelada en un caso de adenoma hipofisario no funcionante y su relación con el planum esfenoidal y las prominencias carotídeas.

La celda de Onodi, cuando está presente, representa la neumatización de una celda etmoidal posterior que protruye en el seno esfenoidal, y puede dificultar la identificación del verdadero seno esfenoidal. Está presente en el 7-25% de los pacientes y debe ser reconocida radiográficamente antes de iniciar un abordaje endoscópico endonasal a la base del cráneo. Esto es importante debido a que el nervio óptico se encuentra en la pared lateral de la celda de Onodi^{12,11}.

El seno esfenoidal puede estar neumatizado de forma variable y se definen diferentes tipos según la posición del seno en relación con la silla turca⁷ (figura 6):

- **Selar:** tiene una extensa neumatización anterior e inferior a la protuberancia selar, permitiendo la identificación de las marcas anatómicas fundamentales durante la cirugía transesfenoidal. El grosor de la pared anterior de la silla turca oscila entre 0,1 y 0,7 mm en estos casos.
- **Preselar:** presenta neumatización anterior, lo que hace que la protuberancia selar y otros puntos de referencia sean un poco más difíciles de identificar. El grosor de la pared anterior de la silla oscila entre 0,3-1,5 mm en el seno preselar.
- **Conchal:** en estos casos no existe neumatización del seno esfenoidal, habitual en niños menores de 12 años de edad, lo que plantea una disección anatómica desafiante para el manejo de cualquier lesión selar o de la base del cráneo anterior. En este patrón, el hueso que separa la silla turca del seno esfenoidal suele tener un espesor mayor de 10 mm. Utilizar la neuronavegación es fundamental para llevar a cabo un abordaje transesfenoidal a través de un seno esfenoidal conchal para evitar desviarse lateralmente mientras se realiza el fresado del hueso.
- Un último patrón adicional de neumatización que se ha descrito se llama seno esfenoidal postselar, donde, además de un patrón selar, existe una neumatización posterior a la prominencia selar.

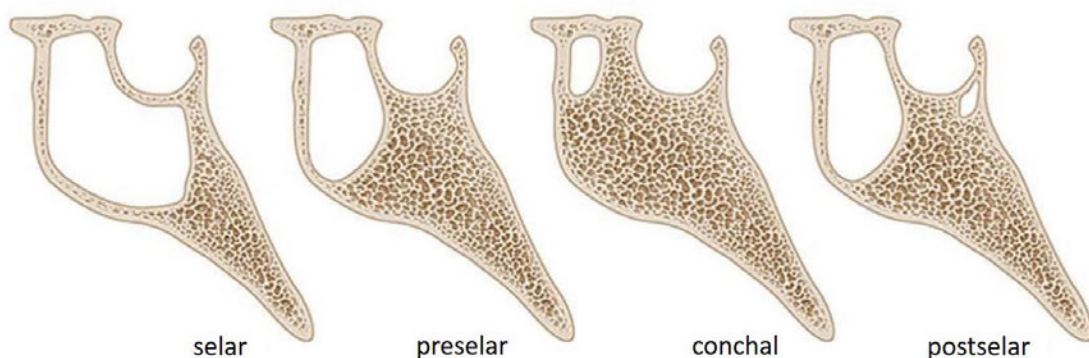


Figura 6. Tipos de neumatización del seno esfenoidal. Imágenes de Singh A. y cols⁷.

A veces también se puede observar una neumatización lateral, por el cual el seno se extiende hacia las raíces de los procesos pterigoideos o el ala mayor del esfenoides. Además, a medida que aumenta la edad de una persona, el seno esfenoidal se neumatiza cada vez más debido a la reabsorción ósea, lo que puede terminar poniendo en contacto directo la mucosa del seno con la duramadre.

Un estudio radiológico de 296 pacientes operados de adenomas hipofisarios a través de una vía transesfenoidal revisó las diferentes variantes anatómicas del seno esfenoidal. Hubo una incidencia del 77% de seno selar, 17% preselar y 2% de incidencia de neumatización del seno esfenoidal conchal. Se observó un tabique esfenoidal único en el 71,6% de los senos esfenoidales, doble septo en el 10,8%, múltiples septos en el 8,7% y no existía septo alguno en el 10,8% de ellos. La silla turca era prominente en 189 pacientes¹³. Un estudio radiológico similar coincidió con los hallazgos de un solo tabique esfenoidal en el 80% de los casos y un tabique doble en el 20%^{11,14}.

La arteria carótida interna (ACI) se encuentra directamente apoyada en la pared lateral del seno esfenoidal, lo que lo convierte en el punto anatómico más importante a identificar para evitar una complicación catastrófica durante la cirugía hipofisaria. El grado de neumatización del seno esfenoidal influye en si la ACI se ve como una pequeña prominencia en el interior del seno o si podemos identificar su curso completo a lo largo de la pared lateral del seno esfenoidal. El segmento paraselar de la ACI se divide en tres segmentos: la porción horizontal inferior, la porción vertical anterior, y la porción horizontal superior. Tanto el segmento inferior como el anterior son intracavernosos⁷.

Otra clasificación de la ACI hace referencia a la zona del seno esfenoidal donde encontraremos la prominencia carotídea; en diversos estudios anatómicos, Rhoton determina tres zonas donde podemos encontrarla: retroselar, infraselar y preselar^{6,9}. La zona retroselar se encuentra en la porción posterolateral del seno esfenoidal, la zona infraselar se sitúa debajo del suelo selar, y la zona preselar está anterolateralmente a la pared selar. En un estudio de 50 especímenes, el 98% de ellos mostraban la prominencia a nivel preselar, el 80% infraselar y el 78% retroselar^{6,12}. Es necesario identificar todos los aspectos anatómicos de la prominencia carotídea para mejorar la seguridad de un procedimiento transesfenoidal¹⁵ (figura 7).

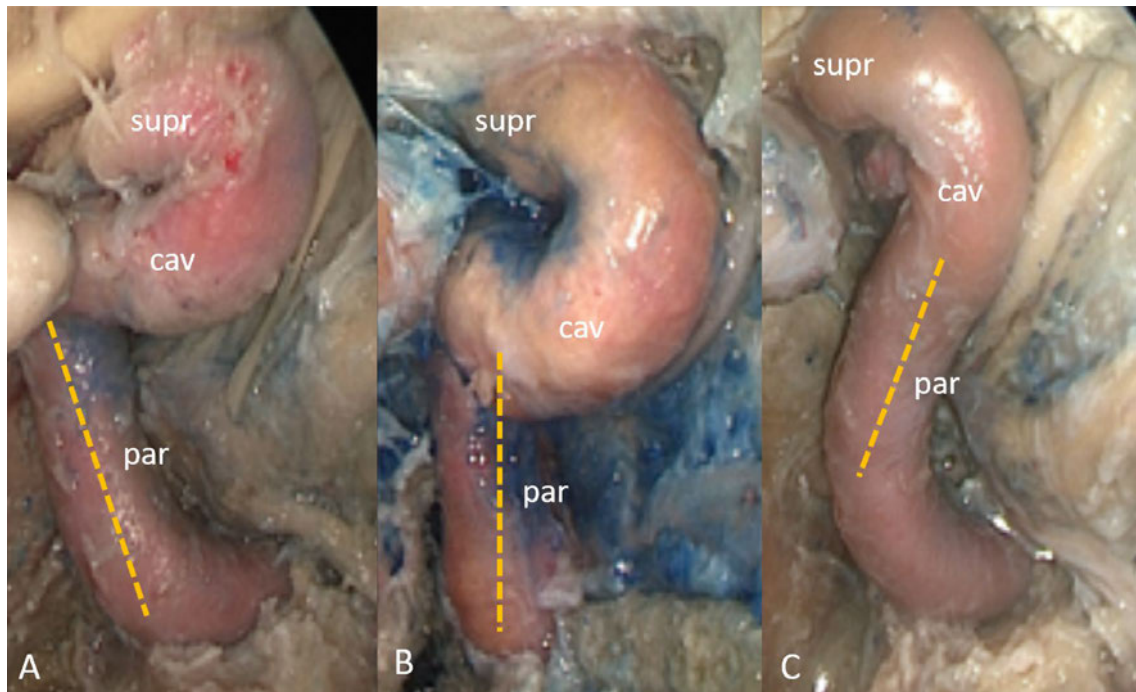


Figura 7. Preparaciones anatómicas de tres arterias carótidas izquierdas distintas. Su anatomía, morfología y disposición determinarán las prominencias que podemos encontrar en el seno esfenoidal. A. El segmento paraclival discurre de lateral a medial. B. Segmento paraclival recto. C. Segmento paraclival de medial a lateral. Sus trayectorias definen donde se encuentran las rodillas carotídeas y su proximidad a la hipófisis. Imágenes de Dolci y cols¹⁵. supr: segmento supraclinoideo. cav: segmento cavernoso. par: segmento paraclival. La línea de puntos marca la trayectoria de la carótida paraclival.

La distancia entre la cara lateral de la hipófisis y el margen medial de la ACI es otra consideración anatómica muy importante durante la cirugía transesfenoidal. La distancia entre la arteria y la glándula oscila entre 1 y 7 mm con un promedio de 2,3 mm. En el 25% de los casos, la arteria cruza la pared medial del seno cavernoso y sobresale en la hipófisis. En estos casos a menudo queda tumor residual inadvertidamente en la zona selar posterior. En el mismo estudio, la distancia más corta entre las dos arterias carótidas se encontraba en la región supraclinoidea en el 82% de los casos, en el seno cavernoso en el 14% de los casos, y en el seno esfenoidal en el 4% de ellos⁶.

Los recesos optocarotídeo (OCR) lateral y medial son dos importantes puntos anatómicos de referencia en la cirugía transesfenoidal^{7,16} (Figura 8). Ambos coinciden anatómicamente con estructuras óseas intracraneales (apófisis clinoides) de la base craneal que son referencia habitual en cirugías mediante craneotomía, pero para que su identificación sea posible desde la perspectiva endonasal es imprescindible que ambas se encuentren neumatizadas. Las probabilidades de que esto suceda aumentan cuanto más avanzada sea la edad del paciente.

- El OCR lateral está limitado superomedialmente por el canal óptico e inferomedialmente por la prominencia carotídea. El receso corresponde al *optic strut* y la apófisis clinoides anterior intracranealmente. El III par craneal se encuentra en la parte inferior dentro de los límites de este receso.
- El OCR medial se encuentra en la porción lateral del tubérculo selar, que está limitado superolateralmente por el canal óptico e inferolateralmente por la prominencia carotídea, y se corresponde con la clinoides media por vía intracraneal. Por tanto, es el espacio medial a la unión entre el nervio óptico y las arterias carótidas, y se corresponde con la apófisis clinoides media si miramos desde el interior del cráneo.

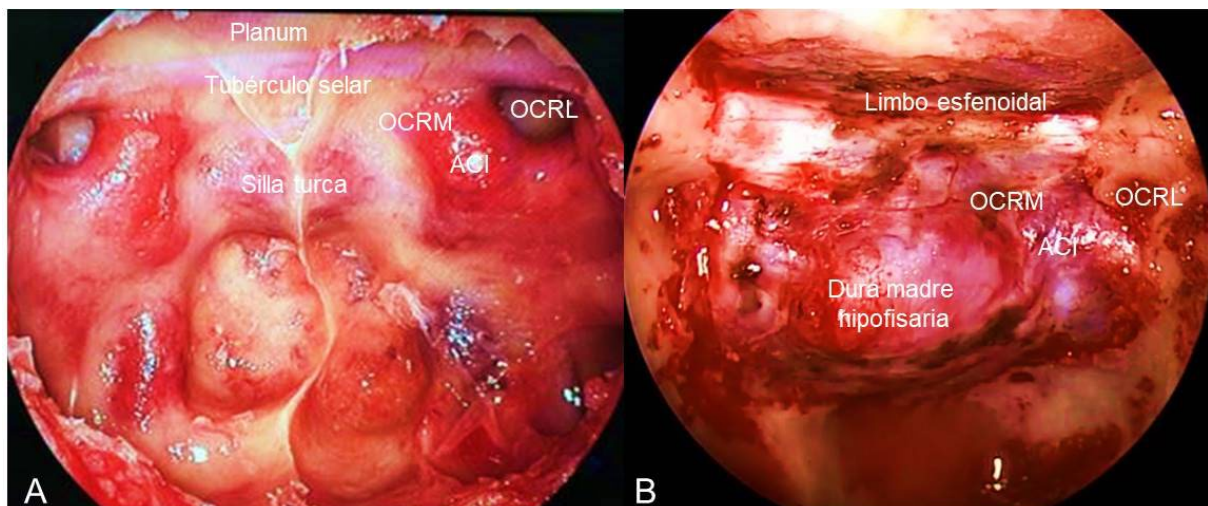


Figura 8. Visión endoscópica transnasal de la región selar y de los recesos óptico carotídeos. A. Seno esfenoidal intensamente neumatizado. B. Visión tras la extirpación del hueso selar, tubérculo selar y planum esfenoidal. OCRM: receso óptico carotídeo medial. OCRL: receso óptico carotídeo lateral. ACI: arteria carótida interna.

La ACI y la protrusión del nervio óptico son dos lugares frecuentes de variaciones anatómicas dentro del seno esfenoidal. El hueso que separa la arteria del seno es más delgada anteriormente y más gruesa en la parte posterior, con la porción más delgada justo debajo del tubérculo selar. Múltiples estudios han demostrado que el hueso que se encuentra sobre la ACI mide menos de 0,5 mm en casi el 90% de los pacientes. Además, este hueso puede no existir en el 10% de ellos, donde la mucosa del seno esfenoidal descansa directamente sobre la arteria. La presencia de variaciones anatómicas aumenta la complejidad de la cirugía endoscópica en esta región. Los canales ópticos sobresalen en la porción superolateral del seno esfenoidal, y la mayoría de los estudios han demostrado que el hueso que cubre los canales ópticos también es inferior a 0,5 mm de espesor en más del 80% de las muestras. Por tanto, la existencia de un hueso delgado o la falta del mismo en estas zonas puede

explicar fácilmente la incidencia observada de lesión de la arteria carótida interna o del nervio óptico durante la cirugía transesfenoidal⁶.

Un estudio radiológico de 92 TAC (tomografía axial computarizada) de seno esfenoidal mostró una protrusión de la ACI en el 26% de ellos, protrusión del nervio óptico en el 32% y neumatización de la clinoides anterior en el 29% de los pacientes. La dehiscencia ósea a nivel del nervio óptico se observó en el 23% de los casos, y dehiscencia a nivel de la ACI en el 26% de ellos. Se observaron dehiscencias bilaterales en el 16% de los pacientes. Además, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la neumatización de las clinoides anteriores y la protrusión del nervio óptico. Los autores postularon que la neumatización de las clinoides anteriores puede producir el desplazamiento medial del nervio óptico¹⁴. Ocasionalmente, como se mencionó con anterioridad, sólo se observa una cubierta mucoperióstica sobre la ACI. El reconocimiento de los distintos tipos de prominencias óseas y las depresiones y sus incidencias relativas son consideraciones importantes para el cirujano endoscópico de base de cráneo⁷.

1.5. Diafragma selar

El diafragma selar es una vaina dural compuesta por dos hojas de duramadre que forman el techo de la glándula hipofisaria. Su forma es rectangular, convexa en el 54% de pacientes, plana en el 42% y cóncava en el 4%. Tiene una abertura en la zona central, por donde a través de él desciende el tallo hipofisario desde el tercer ventrículo. Esta abertura en el diafragma suele ser más grande que el tamaño del tallo hipofisario, y hay una variabilidad notable en su tamaño y morfología: un estudio mostró que era mayor de 5 mm en el 56% de los casos, redondeado en el 54% y elíptico en el 46% de los pacientes⁶. El diafragma es más delgado alrededor del infundíbulo y más grueso en la periferia.

El tamaño y morfología de la abertura del diafragma determinan el patrón de crecimiento en reloj de arena o muñeco de nieve de algunos adenomas de hipófisis. Un gran defecto central o periférico en el diafragma predispone al paciente a una silla turca vacía, donde la aracnoides cruza hacia la silla turca, y si se abre puede provocar una fuga de líquido cefalorraquídeo después de una cirugía hipofisaria (Figura 9).

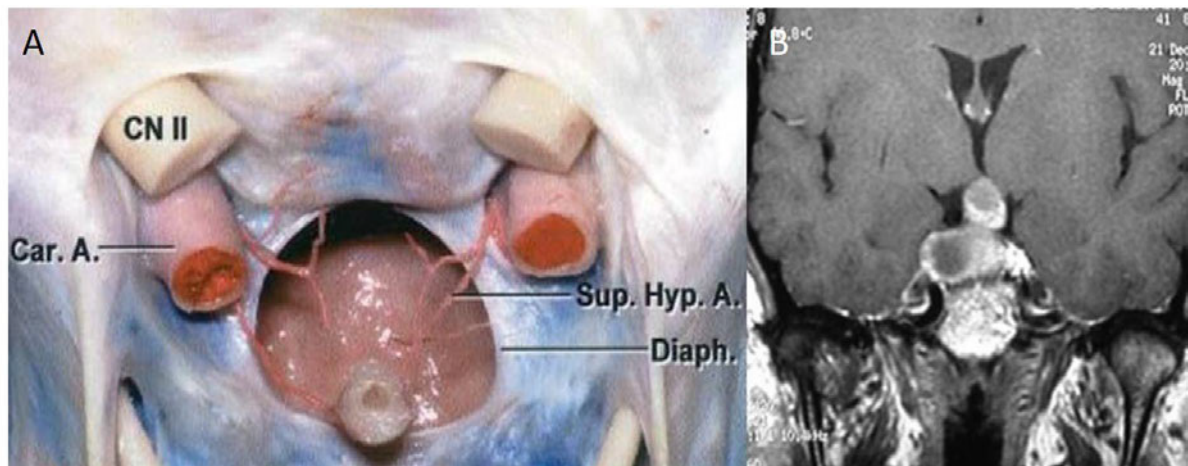


Figura 9. Diafragma selar. A. Visión superior de la glándula hipofisaria mostrando una gran abertura diafragmática natural. Imagen de Rhoton A.L.⁶. B. Imagen de resonancia magnética de un adenoma no funcional con la característica imagen en reloj de arena, debido al estrangulamiento tumoral a la altura del diafragma selar.

Un reciente estudio en cadáveres evaluó los aspectos anatómicos del diafragma, específicamente su papel en guiar el crecimiento superior de los adenomas hipofisarios. Veinte cabezas fueron disecadas, y se tomaron varias medidas a nivel del diafragma selar. Los autores encontraron que el diafragma estaba compuesto por dos capas de dura madre con una media de diámetro anteroposterior de 7,26 mm (3,4 a 10,7 mm) y lateral de 7,33 mm (2,8 a 14,1 mm). La gran variabilidad en el tamaño y forma de la abertura del diafragma explica que algunos AHNF crezcan con gran facilidad hacia el compartimento supraselar. Los autores también propusieron un sistema de clasificación del diafragma selar con respecto a la abertura central, para así poder clasificar también el patrón de crecimiento de los adenomas. El grupo A (20% de los especímenes estudiados) tiene una abertura de menos de 4 mm, el grupo B (40% de ellos) tiene una abertura de entre 4 y 8 mm, y el grupo C (40%) tiene una abertura de más de 8 mm¹⁷.

1.6. Seno cavernoso

Los senos cavernosos se encuentran en las paredes laterales del seno esfenoidal, la silla turca y la glándula hipofisaria. Se extienden entre la fisura orbitaria superior anteriormente, y ápex petroso posteriormente. Las paredes mediales de los senos cavernosos están separadas por una sola capa de duramadre de las paredes laterales de la glándula hipofisaria, lo cual explica que los adenomas hipofisarios de gran tamaño puedan crecer fácilmente en dirección lateral hacia los senos cavernosos. Aunque con frecuencia adelgazan o erosionan el suelo de la silla turca, no se diseminan con la

misma facilidad en sentido inferior, anterior, o posterior, dados los límites óseos de la silla turca turca en esas zonas¹⁸.

Los senos cavernosos contienen varias estructuras neurovasculares, entre ellos varios segmentos de la ACI, que entra en el seno cavernoso después de su curva lateral (por encima del foramen lacerum), lateral a las apófisis clinoides posteriores. La arteria viaja anteriormente y luego superiormente, medial a las clinoides anteriores, donde penetra en el techo del seno cavernoso. La arteria carótida intracavernosa se fija en múltiples puntos, que incluyen los anillos dures proximales y distales.

Los nervios que atraviesan el seno cavernoso son el nervio oculomotor común (III par), seguido por el nervio troclear (IV par), el oftálmico o división superior del nervio trigémino (V1) y el nervio abducens (VI), de superior a inferior. III, IV y V1 se encuentran entre las dos hojas dures de la pared lateral del seno cavernoso, mientras que el VI par se encuentra en el interior del seno cavernoso entre la pared lateral de la arteria carótida interna y V1. El III par craneal entra en el seno cavernoso lateral y anterior al dorso de la silla, mientras que V1 lo hace por debajo y viaja superiormente para salir por la fisura orbitaria superior. El VI par penetra en el seno cavernoso en su borde inferior y posterior, gira alrededor de la carótida intracavernosa, y corre paralelo a V1¹⁹ (Figura 10).

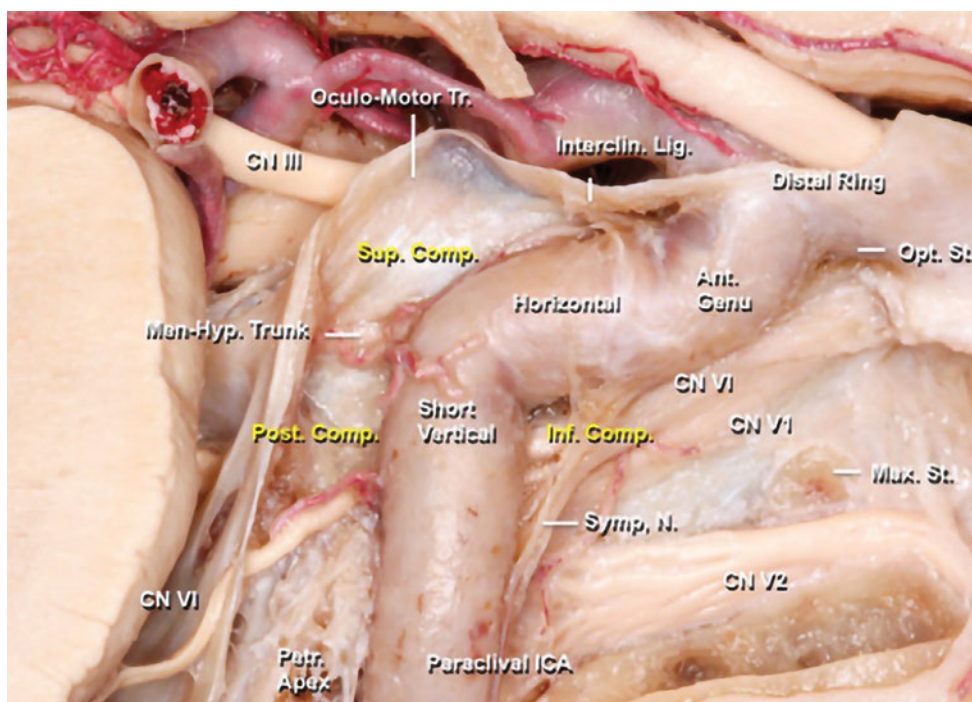


Figura 10. Visión lateral del seno cavernoso mostrando sus tres compartimentos (superior, posterior e inferior) y las relaciones entre los pares craneales y la arteria carótida interna. Imagen de Fernández-Miranda y cols²⁰.

Varios senos venosos conectan los senos cavernosos bilateralmente; se encuentran alrededor del diafragma y la hipófisis, y se denominan según su ubicación respecto a la hipófisis, pudiendo ser anterior, inferior o posterior a la glándula. El seno intercavernoso anterior pasa por delante de la hipófisis, y el posterior pasa por detrás. El seno intercavernoso anterior suele ser más grande que su parte posterior y a veces puede cubrir toda la cara anterior de la silla, aunque lo más habitual es que solamente exista a nivel del borde anterior del suelo selar (seno intercavernoso inferior) o a nivel de la parte más superior de la silla, prácticamente a la altura del diafragma (seno intercavernoso superior). Esta configuración puede causar importante sangrado durante una cirugía transesfenoidal, aunque generalmente es controlado mediante una suave presión prolongada sobre él y con la ayuda de agentes hemostáticos, siendo preferibles aquellas presentaciones en espuma, por su fácil aplicación. Cuando existen tanto el intercavernoso anterior como el posterior, a la estructura completa se le denomina seno circular. El seno intercavernoso más grande y constante es el seno basilar, que pasa por detrás del dorso selar y el clivus superior, conectando la parte posterior de ambos senos cavernosos. Existen variaciones múltiples para los senos intercavernosos, que incluyen combinaciones de las conexiones anterior, posterior e inferior o la completa ausencia de algunos o todos ellos^{12,21}.

1.7. Anatomía vascular de la región selar

La mayor parte de la irrigación de la región selar procede de la porción intracavernosa de la ACI. El tronco meningohipofisario es su rama más importante en esta región, y se origina a nivel del dorso de la silla justo antes de que la ACI gire anteriormente después de salir del canal carotídeo. Sus ramas son la arteria hipofisaria inferior, la arteria meníngea dorsal y la arteria del tentorio (arteria de Bernasconi-Cassinari). La arteria hipofisaria inferior transcurre medialmente, e irriga la neurohipófisis. Esta arteria también se anastomosa con la contralateral desde el lado opuesto, y juntas irrigan la duramadre del suelo selar. Existe otra arteria, la capsular de McConnell, presente en el 30% de los casos, que surge de la cara medial de la arteria carótida interna e irriga la cápsula de la glándula y la duramadre que recubre las paredes anterior e inferior de la silla turca.

La arteria hipofisaria superior se origina en la arteria carótida interna en la región supraclinoidea, transcurre medialmente debajo del suelo del tercer ventrículo, y se conecta con la contralateral para formar un anillo vascular alrededor del infundíbulo hipofisario. Esta rama también proporciona irrigación al nervio óptico, quiasma, tracto óptico, infundíbulo y suelo del tercer ventrículo⁶ (Figura 11).

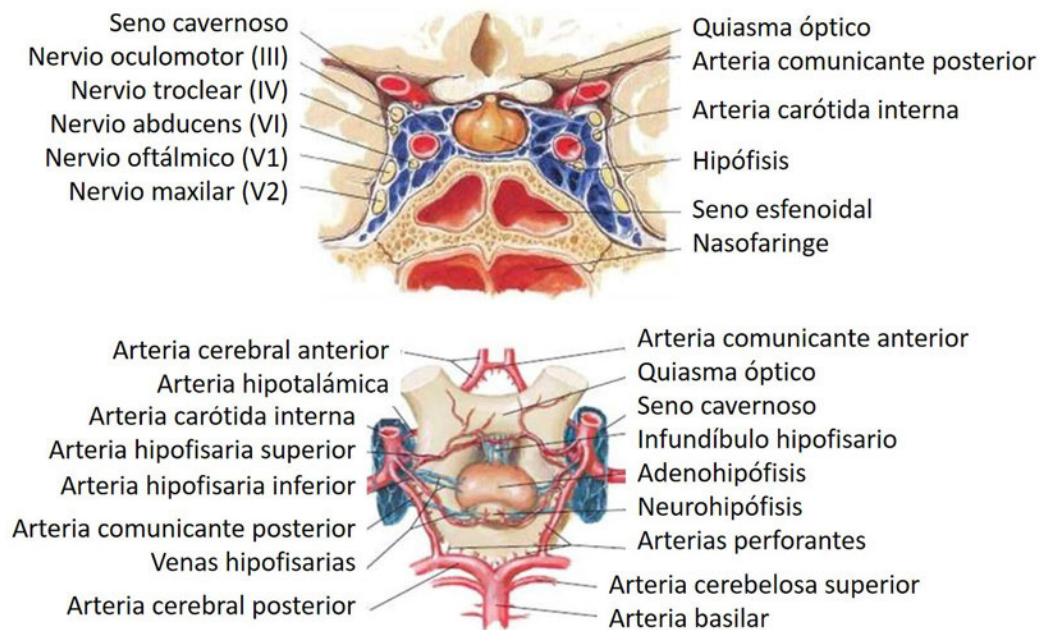


Figura 11. Superior. Corte coronal a través del seno cavernoso. Inferior. Anatomía vascular de la región selar, y relaciones con la vía óptica. Imágenes de Netter F.H. y cols⁸.

1.8. Anatomía supraselar

Los tumores que se originan en la silla turca a menudo se extienden hacia la cisterna supraselar y el suelo del tercer ventrículo. La anatomía supraselar superior a la fosa hipofisaria ha sido descrita por Perneczky como una pirámide equilátera cuyo eje vertical está formado por el infundíbulo y el tallo hipofisario. El conocimiento de esta pirámide ayuda al cirujano endoscópico a entender la relación anatómica de las estructuras neurovasculares durante la cirugía de base de cráneo^{7,22}. Sus paredes están formadas por las siguientes estructuras:

- Pared anterior: nervios ópticos, quiasma óptico, lámina terminalis, arterias cerebrales anteriores y arteria comunicante anterior (figura 12).
- Paredes laterales: arterias carótidas internas, tractos ópticos, arterias coroideas anteriores y arterias cerebrales posteriores.
- Pared posterior: mesencéfalo, arteria basilar, arterias cerebelosas posterosuperiores y nervios oculomotores.

Los nervios ópticos, nervios oculomotores y tractos olfatorios atraviesan la región supraselar y el espacio incisural anterior. Este espacio incisural anterior se encuentra entre los bordes libres del tentorio y la parte anterior del mesencéfalo, que se corresponde en gran medida con la región supraselar. Los nervios ópticos salen de los canales ópticos medialmente a las apófisis clinoides anteriores y se dirigen hacia atrás, medial y superiormente hacia el quiasma óptico. Los tractos ópticos conectan con el quiasma óptico y viajan en sentido posterior y lateralmente alrededor de los pedúnculos cerebrales para entrar en el espacio incisural medio. El quiasma óptico se encuentra en la unión de la pared anterior (lámina terminalis) y el suelo del tercer ventrículo. Las principales estructuras situadas superiormente al quiasma óptico son las arterias cerebrales anteriores, la arteria comunicante anterior, la lámina terminalis y el tercer ventrículo. Inferiormente al quiasma óptico encontramos el diafragma selar y la hipófisis; lateralmente se encuentran las arterias carótidas internas y posteroinferiormente el infundíbulo hipofisario⁷.

La relación entre el quiasma óptico, la hipófisis y el infundíbulo es fundamental para los abordajes transcraneal y transesfenoidal a la hipófisis. Existen tres patrones quiasmáticos diferentes⁷:

- Normal: el quiasma se encuentra por encima del diafragma y la hipófisis. Es el más frecuente.
- Prefijado: el quiasma está situado anteriormente, sobre el tubérculo selar. Se observa en el 10% de los casos.
- Postfijado: se encuentra por encima del dorso selar. Aparece en el 15% de los casos.

Por ejemplo, con un quiasma prefijado, encontraremos un espacio pequeño entre el tubérculo selar y el quiasma, que restringiría el acceso a la cisterna supraselar a través de un abordaje transesfenoidal. En cambio, plantearía poca dificultad para acceder a la cisterna supraselar si el abordaje se realiza transcranealmente^{6,9}.

Hay otros nervios craneales que se encuentran en el espacio supraselar y que deben tenerse en cuenta ante una cirugía de hipófisis, especialmente en casos de adenomas de gran tamaño^{11,23}:

- III: surge del mesencéfalo (porción medial del pedúnculo cerebral) y discurre entre las arterias cerebelosas posterosuperiores y las arterias cerebrales posteriores. Luego viaja en la cisterna interpeduncular, perfora el techo del seno cavernoso y viaja hacia atrás en la esquina superolateral del seno cavernoso.
- IV: también se origina en el mesencéfalo, debajo del colículo inferior, y viaja contralateralmente en las cisternas ambiens y crural, alrededor del mesencéfalo. Penetra en el seno cavernoso por detrás de la inserción anterior del tentorio.

Todas las arterias del polígono de Willis y los sistemas carotídeo y basilar pueden estar en contacto íntimo con los adenomas hipofisarios que presentan expansión supraselar. El tercer ventrículo también está estrechamente relacionado con varios de estos vasos: la parte anterior del polígono de Willis se encuentra adyacente a la pared anterior del tercer ventrículo, y la mitad posterior del polígono y el top de la arteria basilar están situadas justo debajo del suelo del tercer ventrículo^{12,24} (figura 13).

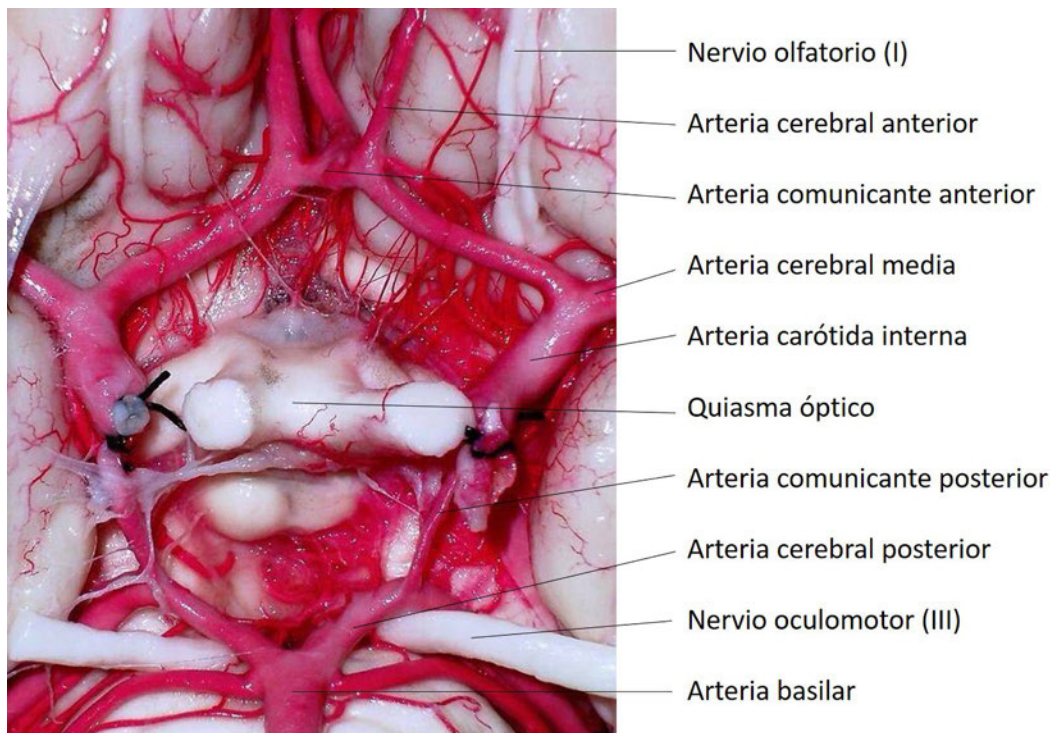


Figura 13. El polígono de Willis forma un anillo vascular en cuyo centro se encuentra la región selar; muchas de las arterias que lo forman se encuentran en estrecho contacto de las estructuras selares y supraselares. Imagen de Neurociencias-Asociación Educar.

La ACI y sus ramas perforantes irrigan los nervios ópticos, quiasma, tractos ópticos, infundíbulo, y suelo del tercer ventrículo. La arteria hipofisaria superior se origina en la región supraclinoidea de la ACI, circula medialmente debajo del suelo del tercer ventrículo, y se anastomosa con su contralateral para formar un anillo vascular alrededor del infundíbulo hipofisario. La arteria oftálmica es la primera rama de la ACI, y entra al canal óptico por debajo del nervio óptico. Habitualmente surge de la porción supraclinoidea de la ACI, pero a veces (20%) proviene de la carótida cavernosa y rara vez es rama de la arteria meníngea media⁷. La arteria cerebral anterior procede de la arteria carótida interna y circula anteromedialmente por encima del nervio óptico y el quiasma, conectando con su contralateral a través de la arteria comunicante anterior cerca de la fisura interhemisférica. La confluencia de la arteria comunicante anterior con los segmentos bilaterales de A1 generalmente

se encuentra justo encima del quiasma. Las arterias cerebrales anteriores y la arteria comunicante anterior emiten ramas que irrigan el hipotálamo y el fórnix^{9,25}. La arteria comunicante posterior se origina en la pared posterior de la arteria carótida interna y viaja posteromedialmente por debajo de los tractos ópticos y el suelo del tercer ventrículo para unirse a la arteria cerebral posterior. Sus ramas abastecen el quiasma óptico, el tálamo, el hipotálamo y cápsula interna. La arteria coroidea anterior surge desde la cara posterior de la arteria carótida interna encima del origen de la arteria comunicante posterior. Viaja posterolateralmente por debajo del tracto óptico entre el uncus temporal y el pedúnculo cerebral, e irriga el tracto óptico, la parte posterior del tercer ventrículo, brazo posterior de la cápsula interna, y estructuras mediales del lóbulo temporal. Las venas en la región supraselar son pequeñas y no suelen causar sangrado significativo. La región supraselar es drenada por diversas ramas venosas que suelen confluir en la vena basal de Rosenthal. Estas venas viajan entre el mesencéfalo y los lóbulos temporales, y confluyen con la vena cerebral interna para formar la vena de Galeno⁶.

2. ADENOMAS HIPOFISIARIOS

2.1. Clasificaciones

Los adenomas hipofisarios se clasifican de acuerdo a su patrón de producción hormonal y a su presentación clínica. Se dividen en funcionantes cuando producen PRL, GH, ACTH, gonadotropinas o TSH, acompañados del cuadro clínico de hiperfunción hormonal correspondiente, y no funcionantes, que son aquellos en los que no existe ningún síndrome clínico aparente. Algunos de estos últimos tumores pueden producir hormonas sin ningún cuadro clínico de hiperfunción hormonal; son los llamados adenomas silentes.

Las clasificaciones radiológicas y quirúrgicas se basan en la localización del tumor, tamaño, y grado de invasión. Todos los subtipos de adenoma pueden presentarse como microadenomas, definidos como aquellos intraselares y de menos de 1 cm de diámetro mayor, o macroadenomas, aquellos mayores de 1 cm, que generalmente se extienden más allá de la silla turca. El tumor puede alcanzar el seno cavernoso lateralmente (extensión paraselar), el quiasma óptico (extensión supraselar) o el seno esfenoidal inferiormente, y según su capacidad para perforar la pared ósea de la silla turca o extenderse fuera de la duramadre, pueden clasificarse en invasivos o no invasivos.

Existen otras dos clasificaciones que miden con más detalle la capacidad invasiva de los adenomas:

- Clasificación de Hardy²⁶: la más antigua de las dos, que se emplea con menor frecuencia ya que aporta poca capacidad predictiva para la reseabilidad de un adenoma.
 - 0: Apariencia hipofisaria normal.
 - I: Microadenoma menor de 10 mm limitado a la silla turca.
 - II: Macroadenoma mayor de 10 mm limitado a la silla turca.
 - III: Invasión localizada de la silla turca.
 - IV: Invasión difusa de la silla turca.
- Grado de Knosp²⁷: es una clasificación radiológica que mide las probabilidades de que exista invasión real del seno cavernoso. Se divide en cinco grupos y será explicada con detalle en la sección de diagnóstico por pruebas de imagen. Se trata de la clasificación más empleada en la actualidad, ya que es la que más información aporta acerca de las dificultades para resear un adenoma hipofisario.

Hasta la aparición en 2017 de la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para la clasificación histológica de un adenoma hipofisario era necesario recurrir a las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) que permitiesen la detección de la hormona producida por el tejido patológico, dado que la clasificación tintorial primitiva clásica (acidófilos, basófilos) había quedado obsoleta. Como técnicas de apoyo se empleaban la microscopía electrónica, que permite observar la morfología de los gránulos secretores y las organelas, así como las técnicas de hibridación in situ que detectan el mRNA de las hormonas sintetizadas incluso cuando no las secretan.

La tabla 1 contiene datos del estudio de Clayton²⁸, sobre una población de un millón de habitantes, y de Kovacs y Horvath^{29,30}, que recoge los principales características de los adenomas hipofisarios. Se corresponde a la clasificación utilizada antes de la aparición de la clasificación de la OMS de 2017.

Tabla 1. Clasificación con características clínicas y patológicas de los adenomas hipofisarios^{28,29,31}.

Tipo de adenoma	Expresión mRNA	Inmunohistoquímica	Clínica
Lactotrofo	PRL	PRL	Hipogonadismo Galactorrea
Somatotrofo	PRL	PRL	Acromegalia Gigantismo
Mixto	GH, PRL	GH, PRL	Hipogonadismo Acromegalia
Mamosomatotrofo	GH, PRL	GH, PRL	Galactorrea
Corticotrofo	POMC	ACTH	Cushing
Tirotrofo	TSH	TSH	Hipertiroidismo
Plurihormonal	GH/PRL	GH, PRL, Glicoproteínas	Mixto
No funcionante			
Null cell	LH, FSH	Glicoproteínas	Silente
Gonadotrofo			Fallo hipofisario

POMC: proopiomelanocortina.

2.2. Clasificación histológica de la OMS 2017


La cuarta edición de la clasificación histológica de la OMS ha sido publicada recientemente^{32,33}, e incluye la clasificación de los tumores de los órganos endocrinos.

Hay dos cambios prácticos en esta edición. Uno es que el término “adenoma atípico”, que se usó para predecir patológicamente los casos con mal pronóstico, es completamente eliminado. El otro cambio es la introducción de una clasificación más precisa basada en el linaje celular del adenoma de hipófisis utilizando inmunohistoquímica para factores de transcripción y producción de hormonas. Dada la ausencia de disponibilidad de estos medios de diagnóstico en muchos centros, la nueva clasificación plantea algunos problemas para diagnosticar casos reales³³.

La edición de 2004 clasificaba los tumores endocrinos hipofisarios en sólo tres categorías para reflejar el potencial maligno de los adenomas hipofisarios (adenoma típico y adenoma atípico) y del carcinoma de hipófisis³²⁻³⁴. El término “adenoma atípico” se definía como un tumor con un índice de Ki-67 superior al 3%, y la inmunorreactividad difusa del p53 para predecir un potencial maligno. Desde una perspectiva diferente, cada adenoma productor de hormonas se dividía en un subtipo de adenoma según sus inmunoreactividades patológicas para la hormona

adrenocorticotropa (ACTH), hormona del crecimiento (GH), prolactina (PRL), estimulación tiroidea hormona (TSH) y hormona folículo estimulante/hormona luteinizante (FSH/LH)³¹. Por el contrario, en la nueva clasificación de la OMS de 2017, el subtipo “adenoma atípico” se eliminó por completo (tabla 2), principalmente debido a la falta de evidencia suficiente para predecir el mal pronóstico sólo con marcadores patológicos³².

Tabla 2. Cambios en la terminología aplicable a los adenomas hipofisarios entre las clasificaciones de la OMS de 2004 y 2017.

Clasificación OMS 2004		Clasificación OMS 2017
Adenoma típico		Adenoma hipofisario
Adenoma atípico		Adenoma somatotropo
Carcinoma		Adenoma lactotropo
		Adenoma tiotropo
		Adenoma corticotropo
		Adenoma gonadotropo
		Adenoma plurihormonal y Adenoma doble
		Adenoma <i>null cells</i>
		Carcinoma
		Blastoma

El segundo cambio práctico en la metodología de diagnóstico es un enfoque novedoso para clasificar el adenoma hipofisario de acuerdo a los linajes celulares. En la nueva edición, es necesaria la IHQ de rutina para los factores de transcripción, y priorizan estos factores para clasificar los adenomas. El término “productor de hormonas” ha sido cambiado oficialmente con la nueva designación “-troph” para subrayar el papel de los factores de transcripción en la diferenciación celular y la regulación de cada hormona. Por ejemplo, el término “adenoma productor de hormona de crecimiento” ha sido reemplazado por “adenoma somatotropo”, que es corroborado tanto por el linaje celular como por las hormonas producidas.

Después de la edición de 2004, muchas publicaciones identificaron deficiencias en aquella clasificación, que formaron la base para la reciente clasificación de la OMS de 2017. Dichas consideraciones incluyen:

- Es necesario estudiar los factores de transcripción que regulan la diferenciación celular y la actividad hormonal de las células adenohipofisarias. Hay tres vías principales para la diferenciación celular adenohipofisaria³⁵.
- La predicción de pronóstico utilizando sólo un índice de proliferación celular, el índice de Ki-67, es inadecuada^{33,35}.
- La IHQ para la queratina CAM 5,2, que es una citoqueratina de bajo peso molecular, es útil para dividir los tumores hipofisarios en subtipos apropiados, tales como adenomas somatotropos densa y escasamente granulados, que previamente se identificaban exclusivamente a través de estudios ultraestructurales^{33,35}.
- Las alteraciones moleculares subyacentes a la formación del adenoma es importante para la clasificación^{33,35}.
- El tumor somatotropo escasamente granulado, el tumor lactotropo densamente granulado, el tumor mamosomatotropo, el tumor de células madre acidófilas y varios tumores silentes (particularmente corticotropos silentes) son subtipos histológicos agresivos³⁶.

Hay tres caminos principales para la diferenciación de células adenohipofisarias en células productoras de hormonas, que se determinan de acuerdo con la expresión de factores de transcripción específicos^{33,35}:

- Corticotropos (secretan ACTH): regulados por el factor de transcripción hipofisario t-box (TPIT).
- Somatotropos (células productoras de GH), lactotropos (células productoras de PRL), mamosomatotropos (células productoras de GH y PRL) y tirotropos (productoras de TSH): regulados por el factor de transcripción hipofisario 1 (PIT1).
- Gonadotropos (células productoras de FSH / LH): regulados por el factor esteroideogénico-1 (SF1) (Fig. 14).

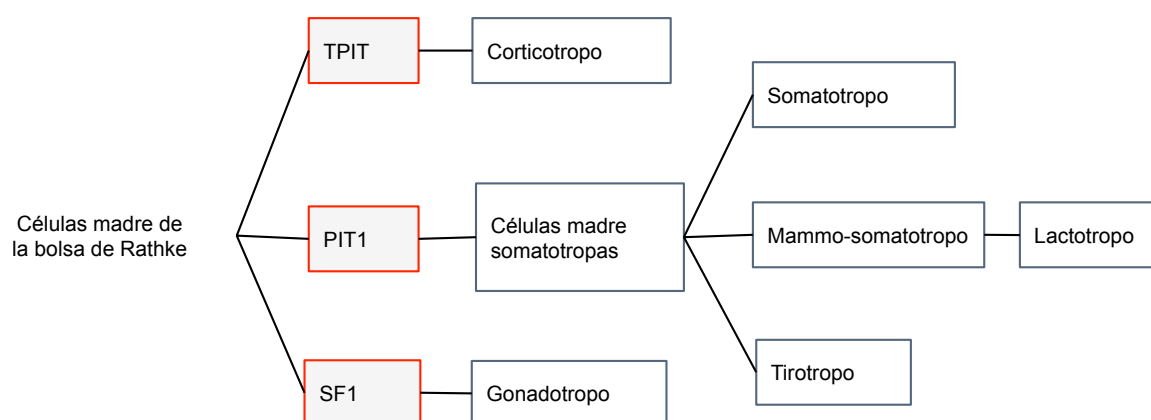


Figura 14. Base de linaje de las células adenohipofisarias y principales factores de transcripción³³. TPIT: factor de transcripción hipofisario t-box. PIT1: factor de transcripción hipofisario 1. SF1: factor esteroideogénico-1.

La clasificación de la OMS de 2017 requiere oficialmente IHQ de rutina para las siguientes hormonas hipofisarias: GH, PRL, TSH-beta, ACTH, FSH-beta, LH-beta y subunidad alfa, y además requiere factores de transcripción: PIT1, SF1 y TPIT. También recomiendan IHQ de rutina para la citoqueratina bajo de peso molecular CAM5,2 para distinguir adenomas especiales, Ki-67 y recuento mitótico para evaluar la proliferación celular, y receptores de somatostatina SSTR2 y SSTR5 para facilitar la predicción terapéutica³². Estos cambios han eliminado la necesidad de estudios de microscopía electrónica (Tabla 3).

Como resultado de la introducción de IHQ para los factores de transcripción, el adenoma de células nulas (*null cells*) se ha definido recientemente como aquel adenoma que no presenta inmunorreactividad para factores de transcripción adenohipofisarios ni para producción hormonal^{30,33,37} (tabla 3). Este adenoma se había definido en la edición anterior como un adenoma hormonalmente negativo sin incluir la valoración de los factores de transcripción, y representaba el 10% de todos los adenomas hipofisarios³³. Con la introducción de esta modificación, los nuevos adenomas de células nulas son solamente el 1% de todos los adenomas hipofisarios.

Tabla 3. Variaciones histológicas de los adenomas hipofisarios en la clasificación de la OMS de 2017³³.

Tipo adenoma	Variante morfológica	Hormonas e inmunomarcadores	Factores transcripción y cofactores
Somatotropo	Denso granuloso	GH±PRL±subunidad-α, LMWCK	PIT-1
	Escaso granuloso	GH±PRL, CK	PIT-1
	Mammosomatotropo	GH±PRL±subunidad-α	PIT-1, α-ER
	Somatotropo-lactotropo	GH±PRL±subunidad-α	PIT-1, α-ER
Lactotropo	Escaso granuloso	PRL	PIT-1, α-ER
	Denso granuloso	PRL	PIT-1, α-ER
	Células madre acidófilo	PRL±GH, LMWCK	PIT-1, α-ER
Tirotropo		β-TSH, subunidad-α	PIT-1, GATA2
Corticotropo	Denso granuloso	ACTH, LMWCK	T-PIT
	Escaso granuloso	ACTH, LMWCK	T-PIT
	Células de Crooke	ACTH, LMWCK	T-PIT
Gonadotropo		β-FSH, β-LH, subunidad-α	SF-1, GATA2, α-ER
<i>Null cells</i>		No marcadores	Ninguno
Plurihormonal	PIT-1 positivo	GH, PRL, β-TSH, ±subunidad-α	PIT-1
	IHQ inusual	Varios	

IHQ: inmunohistoquímica. LMWCK: citoqueratinas de bajo peso molecular. CK: citoqueratinas. TPIT: factor de transcripción hipofisario t-box. PIT1: factor de transcripción hipofisario 1. SF1: factor esteroideogénico-1. α-ER: subunidad alfa del receptor estrogénico.

Los anticuerpos específicos para TPIT aún no se comercializan, y sólo unos pocos análisis han utilizado inmunotinción TPIT para clasificar un gran número de casos. Además, la IHQ se realiza con diferentes protocolos establecidos en cada centro. El método descrito en la nueva edición para clasificar los tumores endocrinos hipofisarios depende en gran medida de la IHQ, que es inconsistente entre los diferentes centros, lo cual afecta a su reproducibilidad y fiabilidad. Para abordar este asunto, la estandarización de las técnicas y evaluación de su fiabilidad basada en IHQ parece necesario³³.

En conclusión, la nueva clasificación de 2017 es práctica y razonable desde una perspectiva de patología molecular y clínica, ya que esta clasificación se basa en estudios IHQ de factores de transcripción, que son intuitivamente comprensibles y por tanto útiles como técnica diagnóstica. De acuerdo con los cambios en la nueva clasificación, será necesario una IHQ más extensa para evaluar varios antígenos. En consecuencia, habrá un aumento significativo en estos estudios para compensar la eliminación de estudios ultraestructurales. En algunos países, tales requisitos pueden ser un problema desde una perspectiva económica. Considerando la escasez de datos clínicos de muchos casos basados en la expresión del factor de transcripción, se necesitarán más investigaciones en esta área³³.

2.3. Adenomas productores de GH

Son los adenomas funcionantes que derivan de las células somatotropas, productoras de GH, y representan el 10-20% de todos los adenomas³⁸.

Los pacientes presentan signos y síntomas de acromegalia y/o gigantismo, y elevación en suero de los niveles de GH y IGF-I. La acromegalia afecta a ambos sexos con una incidencia similar, y la edad media en el momento del diagnóstico es de 40 a 45 años³⁹. Los síntomas de la acromegalia suelen aparecer de forma lentamente progresiva con un retraso medio del diagnóstico de hasta 10 años, y se acompañan de una desfiguración progresiva, especialmente de la cara y las extremidades, con tendencia al prognatismo, frente ensanchada, abultada o con prominencias, y un crecimiento desproporcionado de manos y/o pies. Es frecuente la aparición de manifestaciones sistémicas, por el aumento de tamaño de las vísceras y otros tejidos blandos, como el tiroides, el hígado, el riñón y el corazón⁴⁰.

Con menor frecuencia, estos adenomas aparecen en niños y adolescentes antes del cierre epifisario de los huesos largos, que produce la enfermedad llamada gigantismo. Se caracteriza por alta estatura y exceso de crecimiento de los músculos y órganos, lo que resulta en que el niño sea demasiado grande para su edad. Otros síntomas que pueden aparecer son pubertad tardía, alteraciones visuales, frente y/o mandíbula prominentes, cefalea, hiperhidrosis, menstruaciones irregulares, manos y pies grandes con dedos gruesos, rasgos faciales toscos y debilidad⁴¹.

La mayoría de los pacientes con acromegalia presentan macroadenomas cuando son diagnosticados, muchos de ellos con expansión supraselar e invasión paraselar. En consecuencia, además de los síntomas debidos a la hiperproducción de GH, muestran con frecuencia síntomas secundarios a una masa tumoral expansiva, como cefalea y alteraciones campimétricas. En aproximadamente el 30-50% de los pacientes, encontramos también un aumento de la secreción de prolactina, produciendo además el cuadro clínico habitual de la hiperprolactinemia^{39,42}.

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección, y el único que puede conseguir la curación definitiva, que se define por cifras normales de IGF-I y normalización de la GH tras la sobrecarga oral de glucosa. Los microadenomas son menos frecuentes, y pueden tener porcentajes de curación cercanos al 80-90%, mientras que en los macroadenomas, especialmente en los que presentan grandes extensiones extraselares o invaden el seno cavernoso, el porcentaje de curación es en torno al 50%⁴². Aunque la cirugía no consiga la curación del paciente, la reducción del tamaño tumoral y la disminución de la cifra de GH lograda con la cirugía, tienen un claro valor para la mejor aplicación de tratamientos posteriores.

Desde el punto de vista del tratamiento médico, lo más habitual es utilizar análogos de la somatostatina de larga duración (lanreótido u octreótido) de por vida, cuyo objetivo principal es reducir el exceso de secreción de GH. Con ello no se suele reducir el tamaño tumoral, y además no todos los pacientes responden adecuadamente, pudiendo desarrollar efectos secundarios que desaconsejarían su uso.

Si la cirugía ha fracasado también se puede utilizar radioterapia, seguida de tratamiento médico mientras hace efecto la misma, que suele requerir una media de 7 años⁴³.

La radiocirugía parece inducir un efecto mucho más rápido si es posible su aplicación (en casos de diámetros tumorales de menos de 3 cm y alejados 10 mm o más del quiasma)⁴⁴.

2.4. Adenomas productores de ACTH

Son los adenomas funcionantes que derivan de las células corticotropas, productoras de ACTH y representan el 10-15% de todos los adenomas³⁸.

El exceso de cortisol producido por la hiperestimulación suprarrenal debida al exceso de ACTH de origen hipofisario se denomina enfermedad de Cushing, y puede producir algunos de los signos distintivos del síndrome de Cushing: joroba de grasa dorsal, cara redondeada y estrías de color rosa o púrpura en la piel. El cuadro clínico también puede incluir hipertensión arterial, osteoporosis y diabetes mellitus tipo II⁴⁵.

El tratamiento de la enfermedad de Cushing es la extirpación del adenoma hipofisario por vía transesfenoidal. Con ella se consiguen curaciones en un 90% de los casos de microadenoma y en menos del 50% de los macroadenomas, existiendo una proporción de recidivas del 15%. A pesar de la falta de acuerdo en relación a la definición de curación, en décadas precedentes se ha aceptado como criterio de curación la producción de hipocortisolismo (cortisol plasmático bajo o indetectable, cortisol libre urinario muy bajo), que requiere tratarse con hidrocortisona hasta la recuperación del eje. Si el paciente queda normocortisolémico las posibilidades de recidiva son mayores, aunque algunos no recidivan⁴⁴. Sin embargo, Estrada y cols ⁴⁶ han demostrado que la normalización completa de la función adrenal (niveles normales de cortisol plasmático y urinario, y recuperación del ritmo circadiano y de la respuesta normal al estrés, medible mediante test de supresión con 1 mg de dexametasona nocturna y de estímulo mediante el test de hipoglucemia insulínica) que va siempre precedida de hipocortisolismo postquirúrgico se asocia a una tasa muy baja de recurrencias y debería ser considerada por ello el principal criterio de curación en la enfermedad de Cushing.

Ante la ausencia de curación o aparición de recidiva se debe valorar la posibilidad de indicar radioterapia, alcanzándose normocortisoluria y nueva supresibilidad con dexametasona en un 80-90% de los casos entre los 6 y 60 meses. Mientras se espera el efecto de la radioterapia el paciente debe mantenerse normocortisolúrico en la medida de lo posible, lo que habitualmente se consigue con la administración de ketokonazol. La adrenalectomía bilateral debe ser el último recurso en el tratamiento de la enfermedad de Cushing, que algunas veces puede fallar también por la presencia de restos suprarrenales ectópicos y sobre todo puede inducir crecimiento y conducta agresiva del tumor hipofisario que no se ha podido tratar, constituyendo el llamado síndrome de Nelson⁴⁴.

2.5. Adenomas productores de prolactina

También conocidos como adenomas lactotropos, suponen el 80% de los adenomas hipofisarios funcionantes y el 40-50% del total de adenomas hipofisarios⁴⁷.

Tanto hombres como mujeres con hiperprolactinemia pueden sufrir infertilidad, disminución de la libido y osteoporosis. Además, las mujeres pueden presentar sequedad vaginal, amenorrea y galactorrea. En los varones se suele manifestar con disfunción eréctil, ginecomastia y disminución de vello corporal y masa muscular⁴⁸. Conviene recordar que podemos encontrar hiperprolactinemias leves debido a la compresión del tallo hipofisario por cualquier otra lesión selar, pudiendo producir alguno de los síntomas mencionados, aunque de forma más leve.

La alta eficacia de los agentes agonistas dopaminérgicos hace que sean el tratamiento de elección de los prolactinomas. La cirugía en un macroprolactinoma no erradicará la hiperprolactinemia en un elevadísimo porcentaje de los casos y nos veremos obligados a utilizar agonistas dopaminérgicos con posterioridad a la intervención, por lo que debe ser reservada para tumores que no responden adecuadamente a los agentes dopaminérgicos, para adenomas gigantes con sintomatología compresiva, o para aquellos prolactinomas con hemorragia intratumoral. Los agonistas dopaminérgicos reducen el tamaño tumoral en un 80% de los casos en una proporción variable del 25 al 75% del tamaño^{44,47}. La eficacia de los tres agonistas dopaminérgicos utilizados, bromocriptina, cabergolina y quinagolida es similar. Los agonistas más modernos que la bromocriptina tienen menos efectos secundarios y se administran con menos frecuencia ya que, mientras que habitualmente la bromocriptina requiere tres tomas diarias, la quinagolida se administra una vez al día, y la cabergolina dos veces por semana. La bromocriptina ha demostrado no ser nociva para el feto en más de 6000 gestaciones. La radioterapia en cualquiera de sus formas es de uso excepcional en el prolactinoma y generalmente es complementaria a la cirugía^{47,49}.

2.6. Adenomas productores de TSH

Son los adenomas hipofisarios menos frecuentes, en torno al 2% del total⁴². La sintomatología es la propia del hipertiroidismo, con pérdida de peso a pesar de tener un apetito normal o aumentado, taquicardia, arritmias, palpitaciones, nerviosismo, ansiedad, irritabilidad, temblor, hiperhidrosis, alteraciones menstruales, insomnio y oftalmopatía de Graves⁵⁰.

El tratamiento es inicialmente quirúrgico. Si se produce el fracaso de la cirugía se debe aplicar radioterapia. Los análogos de la somatostatina consiguen la normalización de las cifras de T4 libre y TSH en un 80% de los casos y una disminución apreciable del tamaño tumoral en un 50-75% de los casos. Se pueden emplear tras la cirugía mientras se espera el efecto de la radioterapia, existiendo autores partidarios de su uso indefinido^{44,51}.

2.7. Adenomas productores de gonadotropinas

Los adenomas gonadotropos son aquellos que secretan las gonadotropinas LH y FSH. A diferencia de otros adenomas productores, casi nunca producen un síndrome clínico de hiperdrenaje hormonal. Típicamente se diagnostican a consecuencia de síntomas relacionados con el efecto masa, al igual que los adenomas no funcionantes. Se considera que son el 40-60% de los adenomas no funcionantes, y el 20-30% de todos los adenomas^{5,42}.

El tratamiento es quirúrgico, seguido de radioterapia en casos de resección parcial. Se han ensayado tratamientos con agonistas dopaminérgicos y análogos del GnRH, con pobres resultados⁴⁴.

3. ADENOMAS HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES

Aunque la definición de adenoma hipofisario no funcionante es una definición clínica caracterizada por la ausencia de síntomas o signos asociados a hipersecreción hormonal, muchos de ellos secretan gonadotropinas o alguna de sus subunidades. El aumento de la utilización de estudios de imagen hace que cada vez se detecten más casos. Por tanto, los AHNF pueden ser silentes, en general capaces de sintetizar pero no secretar hormonas hipofisarias, o adenomas *null cells*, que no producen ni secretan hormona^{32,52}.

3.1. Epidemiología

Los AHNF representan el 14-54% del total de adenomas hipofisarios⁵³⁻⁵⁸. Estudios de población del Reino Unido, Bélgica, Finlandia, Suecia, Malta, Islandia, Canadá y Argentina han estimado que la prevalencia de los AHNF clínicamente relevantes es de 7 a 41,3 casos por 100.000 habitantes^{53,54,63,55-62} (tabla 4). En la mayoría de los estudios epidemiológicos es el segundo tipo de adenoma más frecuente después de los prolactinomas, aunque cuando hablamos solamente de macroadenomas, es el grupo más frecuente, y tienen una tasa de incidencia estandarizada de 0,65-2,34/100.000, cuya incidencia máxima se encuentra entre la cuarta y la octava década de la vida⁵³. Los datos son discordantes en cuanto al género más frecuente; en el mayor metaanálisis publicado⁶⁴ que recoge 3847 AHNF, se observa una predominancia de hombres sobre mujeres (57% vs. 43%).

Tabla 4. Prevalencia y demografía de los AHNF sintomáticos.

Estudio	País	Periodo	Prev./ 100.000 hab	M/H	Edad
Daly y cols ⁵⁵	Bélgica	2005	13,8	3/7	61,5
Fernández y cols ⁵⁴	Reino Unido	2006	22,1	6/12	51,5
Raappana y cols ⁶⁰	Finlandia	1992-2007	22,2-26,5	5/4	60
Grupetta y cols ⁵⁶	Malta	2000-2011	25,8	119/27	47
Tjörnstrand y cols ⁵⁷	Suecia	2001-2011	22	135/185	51
Al-Dahmani y cols ⁶²	Canadá	2005-2013	41,3	385/215	52,1
Agustsson y cols ⁶¹	Islandia	1955-2012	41,32	99/104	57
Day y cols ⁶⁵	Argentina	2003-2014	21,48	19/10	68,7

Prev.: prevalencia. M: mujeres. H: hombres.

3.2. Etiopatogenia

La patogénesis de los adenomas hipofisarios es muy compleja, y en ella pueden participar una combinación de factores extrínsecos, como factores de crecimiento y hormonas, y de factores intrínsecos, tales como anomalías en las vías de señalización, alteraciones en la regulación del ciclo celular, activación de proto-oncogenes, inactivación de genes supresores y mutaciones epigenéticas (figura 15). No obstante, cada vez tienen más relevancia los factores genéticos y moleculares implicados, al igual que sucede con cualquier tumor cerebral, especialmente por la repercusión que pueden tener en su evolución y respuesta a tratamientos médicos.

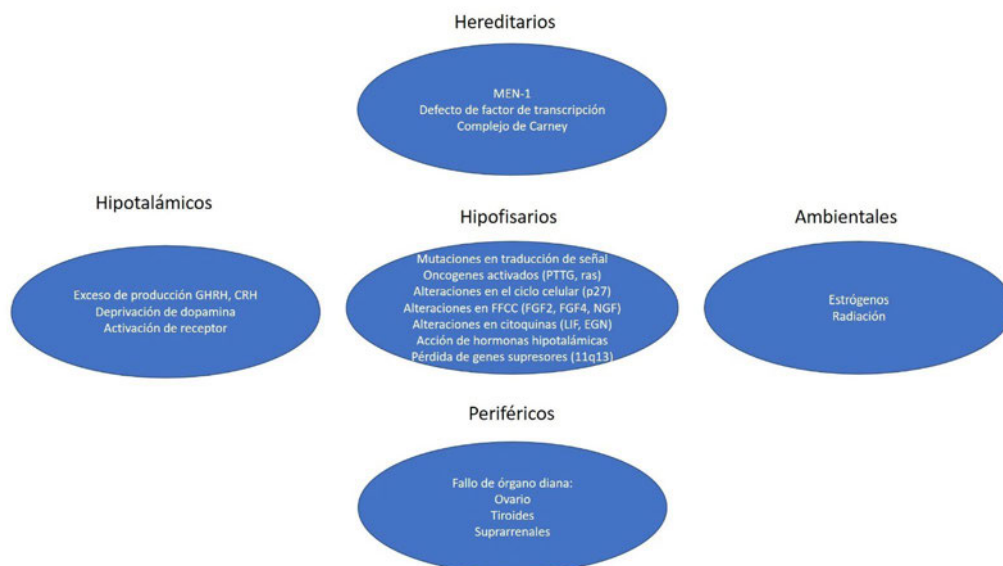


Figura 15. Factores implicados en la patogénesis de los adenomas hipofisarios^{44,66}. FFCC: Factores de crecimiento. MEN-1: Neoplasia múltiple endocrina tipo 1.

Alteraciones genéticas

Los adenomas hipofisarios se generan a partir de alteraciones moleculares en la línea somática (propio tumor) o en la línea germinal. Diversos estudios en animales y humanos han podido detectar mutaciones genéticas: genes GNAS, P27/Kip1, MEN1, PRKAR1A, AIP, etc. La mayoría de los casos son esporádicos, y sólo el 5% son familiares^{52,67,68}.

En los tumores esporádicos, generalmente no se detectan mutaciones en genes frecuentemente alterados en otros tipos tumorales, como p53, RAS o BRAF. Sin embargo, en algunos casos de adenomas productores de GH (30-40%) y en algunos adenomas no funcionantes o corticotropos, se han

observado mutaciones activantes en la subunidad α de la proteína Gs codificada por el gen GNAS en línea somática. Los adenomas con mutación en GNAS suelen ser más pequeños aunque su evolución clínica y la respuesta terapéutica no suele ser diferente a los no mutados^{52,67}.

Por otra parte, existen diferentes síndromes con herencia autosómica dominante que pueden asociar la presencia de adenomas hipofisarios, además de otros tumores, dentro de la misma familia. El más representativo es la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1), de herencia autosómica dominante y baja prevalencia (1/30.000) que asocia tumores endocrinos (entero-pancreáticos, adenomas hipofisarios, tumores adrenales, etc.) y no endocrinos (angiofibromas, lipomas, meningiomas, etc.)^{52,69}.

Alteraciones epigenéticas

En los adenomas de hipófisis, numerosos genes tienen una alteración en su expresión en el tejido tumoral, aunque no se sabe si son el inicio del origen del tumor o son la consecuencia. Así, los genes CDKN2A (p16), FGFR2, RB1, MEG3, etc., se han visto silenciados en algunos adenomas esporádicos asociados a cambios en la metilación. También, distintos microRNAs se han asociado con el funcionamiento normal de la hipófisis, bien con su diferenciación (miR26b) o con la secreción (miR-375, miR-449, etc.). Recientemente se ha observado una expresión anormal de microRNAs y ésta se ha asociado a diferentes tipos de tumores hipofisarios, a características clínicas, o a diferentes respuestas a terapias. Por ejemplo, miR-15a y miR16-1, están disminuidos en adenomas productores de GH o PRL y la expresión de esos microRNAs se asocia inversamente con el tamaño de tumor. Son necesarios estudios más amplios para determinar el papel de los microRNAs, sus dianas, y su posible utilización como marcadores diagnósticos o de respuesta terapéutica⁷⁰. En el ámbito clínico, algunas de estas alteraciones pueden tener implicaciones pronósticas y discriminar aquellos tumores con un comportamiento más agresivo, e incluso pueden proporcionarnos nuevas estrategias en el tratamiento médico de los adenomas.

3.3. Clínica

El espectro clínico de los AHNF varía desde tratarse de una lesión completamente asintomática hasta causar una significativa disfunción hipotálamo-hipofisaria y compromiso del campo visual debido a su gran tamaño. La ausencia de síntomas clínicos de hipersecreción hormonal produce un retraso en el diagnóstico, estimándose éste en torno a un tiempo medio de $1,96 \pm 2,9$ años⁷¹. La

mayoría de los pacientes debutan con síntomas de efecto masa, como cefalea, defectos del campo visual, afectación de pares craneales oculomotores e hipopituitarismo^{53,72,73}. Otras manifestaciones son la hiperprolactinemia leve debida a la desviación del tallo hipofisario, y con menos frecuencia veremos casos agudos de apoplejía hipofisaria (3,7-14,1%)^{72,74,75}. La tabla 5 recoge las alteraciones clínicas más frecuentes.

Tabla 5. Sintomatología más frecuente de los AHNF^{44,53,76}.

Síntoma	Frecuencia (%)
Cefalea	19-75
Alteraciones visuales	50-60
Apoplejía	5
Oftalmoplejía	4
Fístula de LCR	2
Disminución nivel de conciencia	1
Alteraciones hormonales	73-100
Déficit de GH	61-100
Déficit de gonadotropinas	36-96
Insuficiencia adrenal secundaria	17-62
Hipotiroidismo central	8-81
Panhipopituitarismo	6-29
Hiperprolactinemia	21-36

Cefalea

La cefalea está presente en el 19-75% de pacientes con adenomas de hipófisis independientemente de su tamaño^{77,78}. Estas tasas se extraen de lo que informaron los pacientes a la hora de realizarse la historia clínica, y no siempre está claro si la cefalea actual es una cefalea primaria no relacionada, un agravamiento de una cefalea primaria preexistente inducido por la lesión, o es una cefalea secundaria relacionada con la lesión selar. Por tanto la cefalea es una de las razones que con mayor frecuencia lleva a realizar un estudio de neuroimagen con posterior descubrimiento de un AHNF⁷². Aunque la extensión supraselar de la lesión suele considerarse la causa más frecuente, hay más mecanismos que pueden producirla, como el aumento de la presión intraselar con el consiguiente estiramiento de las membranas durales que contienen receptores de dolor, o irritación del nervio trigémino por adenomas que afectan el seno cavernoso⁷⁹. Hay casos de adenomas gigantes que pueden producir hidrocefalia por invasión del sistema ventricular, acompañándose la cefalea con vómitos e incluso disminución del nivel de conciencia.

Visual

Las alteraciones neurooftalmológicas son causadas por la presión del tumor sobre la vía óptica. El defecto típico del campo visual asociado a los tumores hipofisarios es la hemianopsia bitemporal (figura 16), que ocurre cuando el cuerpo del quiasma (que está compuesto por las fibras nasales cruzadas de cada nervio óptico) está comprimido por el adenoma. Los diferentes puntos de compresión de la vía óptica explican diferentes patrones de pérdida de campo que puede ser unilateral, bilateral o incluso central. El defecto puede ser completo (involucrando todo el hemicampo) o parcial (generalmente comenzando por la zona superior y progresando inferiormente, dependiendo del grado de compresión nerviosa). Las lesiones anteriores al quiasma pueden provocar escotomas centrales, mientras que las lesiones posteriores pueden afectar a los tractos ópticos, produciendo una hemianopsia homónima.

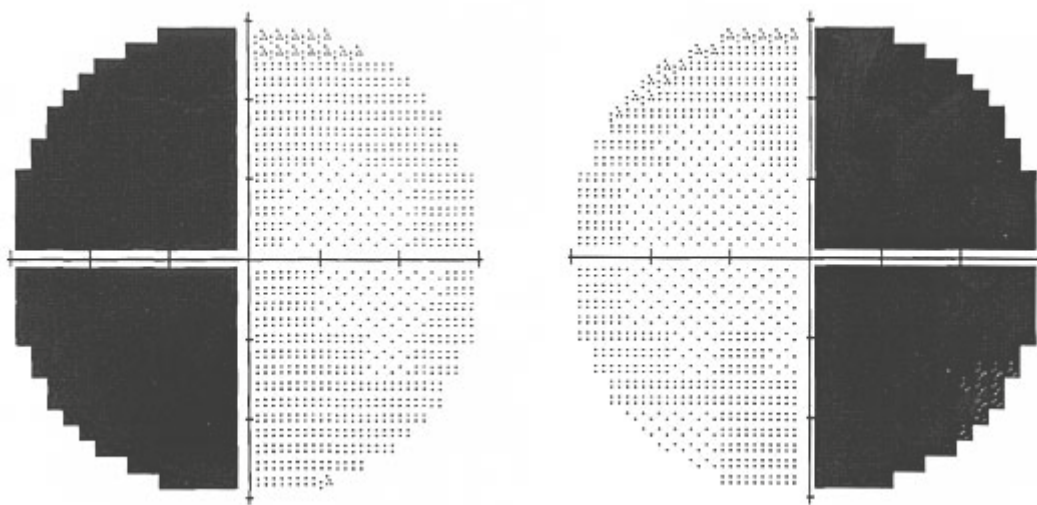


Figura 16. Campimetría en la que se observa un déficit campimétrico bitemporal (hemianopsia bitemporal), el típicamente detectado en pacientes con adenoma hipofisario.

Las alteraciones del campo visual se observan en el 50-60% de los pacientes con AHN⁷⁶. En diferentes estudios se ha considerado que existe una asimetría en la afectación del campo visual en hasta casi un 80%^{80,81} de casos en los que existe déficit campimétrico, debido a un grado de compresión diferente sobre las fibras nerviosas nasales y temporales. Aunque el patrón característico y más frecuente que encontramos es la hemianopsia bitemporal (41%), una proporción significativa de pacientes presenta defectos unilaterales (33%) y altitudinales (16%)⁸². En el caso

de que exista una compresión severa y a largo plazo, se puede producir una disminución de la agudeza visual. En raras ocasiones podemos encontrar anomalías pupilares, atrofia óptica y papiledema. Lo más habitual es que la aparición del déficit visual sea gradual y pase desapercibido para el paciente durante varios meses. La duración media de los síntomas visuales antes del diagnóstico es de 6,5 meses y la elevada edad del paciente es el único factor asociado con el diagnóstico tardío⁸³.

Oftalmoplejía

La oftalmoplejía es un trastorno del sistema oculomotor que produce la incapacidad para mover voluntariamente el globo ocular, y en el caso de un adenoma hipofisario es producida por la presión ejercida sobre los pares craneales encargados de la motilidad ocular (III, IV, VI) en el seno cavernoso, produciendo diplopia. La invasión del seno cavernoso dentro de la expansión paraselar de los adenomas puede afectar a los nervios craneales, causando un cuadro clínico que depende del nervio comprometido: desplazamiento lateral del globo ocular o ptosis (lesión del III par), desviación del globo ocular superior y ligeramente hacia adentro (afectación del IV par) y estrabismo convergente (lesión del VI par). La neuralgia del trigémino (lesión de ramas V1 o V2 del nervio V) es muy infrecuente. La paresia del III par craneal es la que se desarrolla con mayor frecuencia, seguida por la del VI, luego del IV y por último la afectación del V par⁸⁴. Cuando existe, lo más habitual es encontrar un cuadro de oftalmoplejía aguda, casi siempre debido a una apoplejía hipofisaria.

Apoplejía hipofisaria

La apoplejía es un evento vascular agudo que produce la expansión brusca del volumen tumoral, y se manifiesta por aparición repentina de cefalea intensa. Puede estar asociada a signos y síntomas neurooftalmológicos, hipertensión intracraneal y alteración del nivel de conciencia. Además, suele causar también hipopituitarismo⁸⁵. El AHNF es el tipo más frecuente de adenoma preexistente⁸⁶, encontrándose en el 45-82% de los casos de apoplejía hipofisaria^{85,87}. Se trata de una situación grave, que requiere tratamiento quirúrgico precoz. Aunque no está definido el grado de urgencia con que debe realizarse la intervención, salvo que el nivel de conciencia del paciente esté comprometido, los estudios apuntan que el plazo debe ser inferior a 5-7 días⁸⁷⁻⁸⁹.

Disminución del nivel de conciencia

La disminución del nivel de conciencia es poco habitual en el contexto de un AHNF. Las causas más habituales, excluyendo las médicas por alteraciones endocrinológicas, son la apoplejía hipofisaria o la hidrocefalia aguda que se puede producir por obstrucción de uno o ambos forámenes de Monro desde el III ventrículo⁹⁰.

Fístula espontánea de LCR

La fístula de líquido cefalorraquídeo puede ocurrir si el tumor produce erosión de la silla turca y se extiende inferiormente al seno esfenoidal⁹⁰. Es más frecuente en casos de tumores voluminosos y quísticos, aunque el caso más habitual de fístula espontánea es el de macroprolactinomas una vez iniciado tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos^{91,92}.

Otros síntomas neurológicos

Podemos encontrar algún caso publicado de oclusión de la arteria carótida interna, provocando infartos cerebrales extensos⁹³. También se han referido, con muy poca frecuencia, crisis epilépticas debido a que el crecimiento del tumor puede invadir el cerebro adyacente^{94,95}.

Manifestaciones endocrinológicas

Los AHNF pueden presentar elevaciones leves en la prolactina sérica⁷¹⁻⁷³, ya que tienen la capacidad de causar hiperprolactinemia de desconexión, donde la masa bloquea la inhibición de la misma que produce la dopamina liberada por el hipotálamo. Valores que superen 100 ng/ml deben hacernos sospechar la posibilidad de que nos encontremos ante un prolactinoma⁹⁶, por lo que debe considerarse la posibilidad de iniciar tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos.

La compresión mecánica de la adenohipófisis normal y/o el tallo hipofisario pueden impedir el paso de los factores estimulantes hipotalámicos, produciendo un hipopituitarismo parcial o total (tabla 6). El hipopituitarismo se desarrolla lentamente y muchas veces no se detecta hasta la aparición de síntomas neurológicos. La prevalencia general de hipopituitarismo parcial en pacientes con AHNF oscila entre 37 y 85%^{71,97}. El panhipopituitarismo ocurre entre el 6 y el 29% de los pacientes^{53,98}.

Tabla 6. Sintomatología relacionada con la alteración en la producción hormonal que podemos encontrar asociada a los AHNF.

Hormona hipofisaria	Órganos diana	Efectos del déficit
ACTH	Glándulas suprarrenales: Cortisol y DHEA	Astenia Hiponatremia Pérdida de peso Palidez
TSH	Tiroides: hormonas tiroideas	Fatiga Aumento de peso Piel seca Intolerancia al frío Estreñimiento
LH, FSH mujeres	Ovarios: estrógenos, progesterona	Amenorrea Disminución de la libido Infertilidad
LH, FSH hombres	Testículos: testosterona	Disminución de la libido Disfunción eréctil Infertilidad
GH niños y adolescentes	Hueso, músculo, grasa	Falta de crecimiento (altura) Aumento grasa corporal No alcanzan masa ósea máxima
GH adultos	Cuerpo entero	Menos masa muscular Menos masa ósea
ADH	Riñón	Poliuria Polidipsia Baja densidad en orina
Prolactina mujeres	Glándulas mamarias, ovarios	Amenorrea Galactorrea Disminución de la libido
Prolactina hombres	Glándulas mamarias, testículos	Disfunción eréctil Ginecomastia Disminución vello corporal

DHEA: dehidroepiandrosterona.

El eje hipofisario más comúnmente afectado es el GH, con 61-100% de pacientes que muestran evidencia de laboratorio de deficiencia de GH^{99,100}. Se diagnostica hipogonadismo central en el 36-96% de los pacientes^{71,99,100} e insuficiencia adrenal secundaria en el 17-62%^{100,101}. Finalmente, el 8-81% exhiben hipotiroidismo central⁹⁹⁻¹⁰¹. La presencia de diabetes insípida en el momento del diagnóstico es muy rara⁶².

Incidentalomas

Los incidentalomas hipofisarios se describen como lesiones hipofisarias sin ningún dato clínico atribuible, que se encuentran en imágenes cerebrales, realizadas para una indicación no relacionada¹⁰². En estudios de resonancia magnética en poblaciones no seleccionadas se encontraron tasas de microincidentaloma de 10-38% y 0,16-0,3% para macroadenomas⁵³. La proporción de macroadenomas es mayor en series neurorradiológicas, donde las imágenes se realizaron debido a síntomas no específicos y la mayoría de ellos eran AHNF⁵³.

Aunque los incidentalomas hipofisarios no son clínicamente sospechados en el momento del diagnóstico, muchos finalmente se asocian con hipopituitarismo parcial y algunos incluso con compresión del quiasma óptico. Se observa déficit de gonadotropinas (no asociado con hiperprolactinemia) en hasta el 30% de los pacientes, déficit de ACTH hasta en un 18%, déficit de TSH en el 28%, y déficit de GH en el 8% de ellos¹⁰³⁻¹⁰⁵.

El 30-42% de los pacientes con microadenomas tienen al menos déficit de una hormona hipofisaria^{106,107}. En otro estudio, el 50% de los pacientes con un microadenoma hipofisario no funcionante tenían déficit de GH y el 50% tenían déficit de al menos otra hormona hipofisaria¹⁰⁸.

Una revisión radiológica de 2598 sujetos sometidos a una resonancia magnética de hipófisis entre 1999 y 2009 estimó que los AHNF eran la segunda lesión selar más frecuente después de los prolactinomas, y era la entidad más común entre los 282 incidentalomas encontrados¹⁰⁹. Los datos de autopsias estiman una prevalencia media de los adenomas de hipófisis del 10,7% con predominio de microadenomas. En estudios en los que se realizó inmunohistoquímica para prolactina, se encontró una positividad en el 22-66% de los casos¹¹⁰. Además, en una serie de autopsias de 316 hipófisis, Buurman y Saeger descubrieron que los AHNF (principalmente *null cells* y adenomas gonadotropos) fueron el segundo tipo más frecuente de adenoma hipofisario después de los prolactinomas¹¹¹. La prevalencia de AHNF descubiertos incidentalmente en series quirúrgicas oscila entre el 9 y el 21%^{53,75}.

3.4. Diagnóstico

3.4.1. Estudio endocrinológico

Ante el hallazgo de una lesión selar, especialmente si se sospecha un adenoma de hipófisis, sea funcionante o no funcionante, se deben hacer pruebas de laboratorio para descartar hipersecreción hormonal y cualquier tipo de hipopituitarismo^{102,112}, parcial o total (Tabla 7).

Tabla 7. Pruebas para el estudio de la función hormonal hipofisaria ante el hallazgo de una lesión selar⁵³.

Estudio de la función hipofisaria en AHNF	
IGF-1	TSH, T4
Cortisol (9 am)	FSH, LH
Prolactina	Estradiol (mujeres), Testosterona (hombres)
Estudio de hipersecreción hormonal:	
<ul style="list-style-type: none"> • Si elevación de IGF-1, ampliar estudios para exceso de GH. • Screening para hipersecreción de cortisol: test de supresión de dexametasona, cortisol libre urinario de 24 horas. 	
Descartar hipopituitarismo:	
<ul style="list-style-type: none"> • Si se sospecha déficit de GH, realizar test de estimulación de GH mediante el test de tolerancia a la insulina. • Un cortisol basal inferior a 3 µg/dL es indicativo de insuficiencia adrenal, y superior a 15 µg/dL lo descarta. Resto de casos: prueba de estimulación rápida con ACTH (test Synachten). 	

Siempre se deben corregir los déficits de secreción preoperatoriamente, y en casos de pacientes cuyos antecedentes personales o familiares sugieran la posibilidad de una neoplasia múltiple endocrina, habrá que añadir screening y seguimiento para el síndrome sospechado. No hay evidencia clínica que aconseje realizar estudios de biomarcadores o de genética de rutina para pacientes con AHNF esporádicos¹¹³.

Como se mencionó en el apartado de manifestaciones clínicas endocrinológicas, es muy infrecuente encontrar diabetes insípida preoperatoria en estos pacientes, lo que traduciría un fracaso de la función de la neurohipófisis. Se sospecha por poliuria, polidipsia y baja densidad de orina, con un balance de líquidos negativo. El diagnóstico definitivo se realiza con la prueba de privación de agua, aunque si es un trastorno franco, pocas veces es necesario realizarla^{74,89}.

3.4.2. Pruebas de imagen

La correcta interpretación de las pruebas de imagen es fundamental para el diagnóstico de la lesión y para poder realizar una planificación adecuada que permita una resección tumoral lo más amplia posible, minimizando la morbilidad postquirúrgica.

El tamaño de la glándula hipofisaria cambia con la edad, siendo en RM su altura máxima considerada como normal hasta 6 mm en lactantes y niños, 8 mm en hombres y mujeres posmenopáusicas, 10 mm en mujeres en edad fértil y 12 mm en mujeres embarazadas y puérperas¹¹⁴. El infundíbulo hipofisario es más ancho en su origen desde el hipotálamo y se estrecha suavemente por debajo de su inserción en la glándula, siendo el grosor máximo normal del tallo hipofisario 3,5 mm en la eminencia media, 2,8 mm en su punto medio, 2,0 mm en su aspecto más inferior y 2,5 mm en general en niños¹¹⁵⁻¹¹⁷. La adenohipófisis adulta es isointensa al parénquima cerebral en todas las secuencias de resonancia, mientras la neurohipófisis es hiperintensa en T1 (figura 17A). Tanto la adenohipófisis como la neurohipófisis pueden ser hiperintensas en T1 en el recién nacido. Sin embargo, la hiperintensidad de la adenohipófisis en T1 disminuye a las seis semanas de edad¹¹⁸. Los pacientes con diabetes insípida central a menudo pierden la distintiva hiperintensidad de la neurohipófisis en T1. La silla turca está bordeada lateralmente por los senos cavernosos, y de craneal a caudal, los pares craneales III, IV, V1 y V2, que se encuentran dentro de la pared lateral del seno cavernoso. Inferomedialmente dentro del seno cavernoso se identifican los segmentos cavernosos de las arterias carótidas internas rodeadas de fibras nerviosas simpáticas¹¹⁹.

La RM es la modalidad de imagen elegida para la evaluación de patologías selares y paraselares debido al excelente contraste de los tejidos blandos y la alta resolución espacial. El TAC se reserva para valorar calcificaciones intratumorales, analizar la anatomía ósea de la base central del cráneo y para pacientes con contraindicaciones para hacerse RM. Además, el TAC con contraste en secuencia vascular (angio-TAC) es especialmente útil intraoperatoriamente para guiarnos en la cirugía mediante navegación, ya que nos permite ajustar la resección ósea a lo requerido en cada caso, y evitar la lesión de la arteria carótida interna (Figura 17B). No obstante, la RM es superior al TAC para determinar la patología, su ubicación, establecer el alcance de la enfermedad regional y caracterizar las lesiones como sólidas, quísticas, hemorrágicas o grasas¹¹⁶. Es necesario un protocolo apropiado de RM para hipófisis en la evaluación pre y postoperatoria apropiada; deben incluir imágenes de corte axial, coronal y sagital, potenciadas en T1 y T2, y antes y después de la infusión de gadolinio (GD) intravenoso. Hay que destacar, especialmente para la identificación de adenomas pequeños, la secuencia dinámica con GD, que implica la adquisición rápida de un conjunto de imágenes coronales potenciadas en T1 durante unos 20 segundos después de su administración. Además, esta secuencia también puede ayudar a mejorar la identificación de los pares craneales a nivel del seno cavernoso¹²⁰.

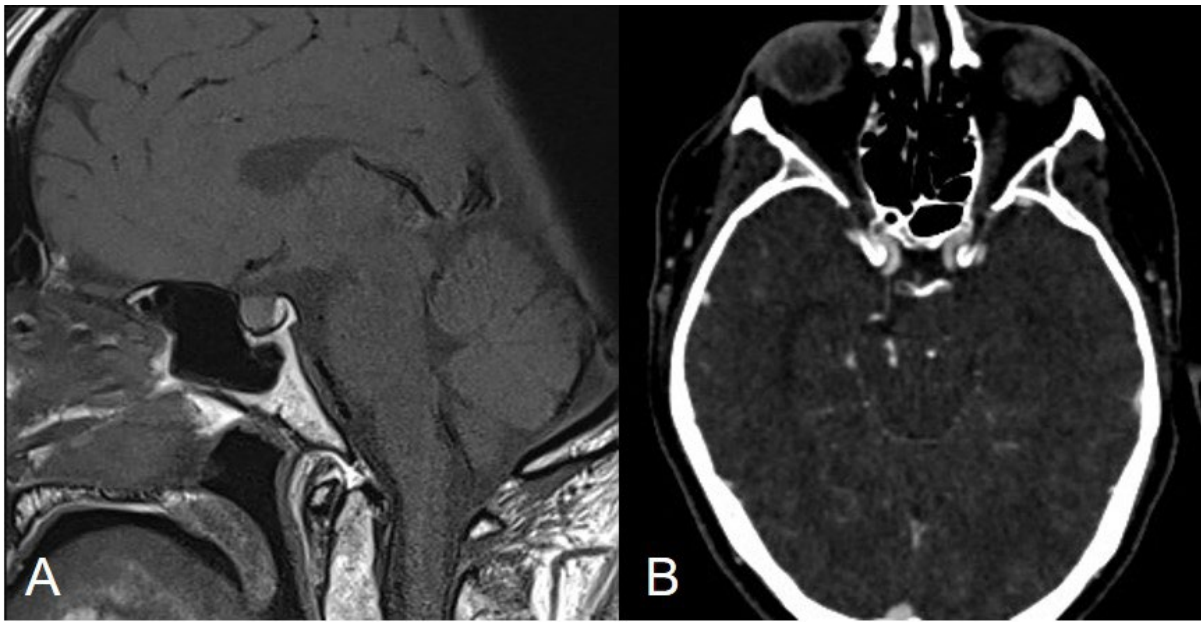


Figura 17. Imágenes de anatomía selar normal en RM. A. Imagen sagital T1 sagital con diferenciación entre adenohipófisis y neurohipófisis. B. Imagen de angio-TAC, que permite la localización de las arterias carótidas intraoperatoriamente.

Adenoma de hipófisis

Se trata de la masa intraselar más frecuente, aunque a veces podemos encontrar adenomas ectópicos, que aparecen en el seno esfenoidal, nasofaringe, senos cavernosos y hueso esfenoidal. En las imágenes sin contraste potenciadas en T1, los adenomas suelen ser hipointensos o isointensos a la glándula hipofisaria normal; sin embargo, la hemorragia intratumoral puede causar hiperintensidad en T1. En T2 la señal es más variable y puede tener repercusión de cara a la cirugía: los adenomas más blandos suelen ser hiperintensos en T2 (Figura 18B), y los que tienen la señal más baja pueden estar más adheridos y con más consistentes¹¹⁵. Después de la administración de GD intravenoso, la mayoría de los microadenomas son hipocaptantes en relación con la glándula hipofisaria normal, y en la secuencia dinámica de RM tras administración de GD, la mayoría captan más lentamente y con menor intensidad que la hipófisis normal. La sensibilidad general para la detección de adenomas con RM es mayor del 90%¹¹⁵.

A diferencia de los microadenomas, los macroadenomas suelen ser más heterogéneos, pudiendo contener áreas quísticas, necróticas o hemorrágicas en su interior, lo que hace que a menudo tengan una amplia gama de intensidades de señal (figura 18A). La captación de GD también es variable, aunque la mayoría captan de forma moderada o intensa^{115,117}.

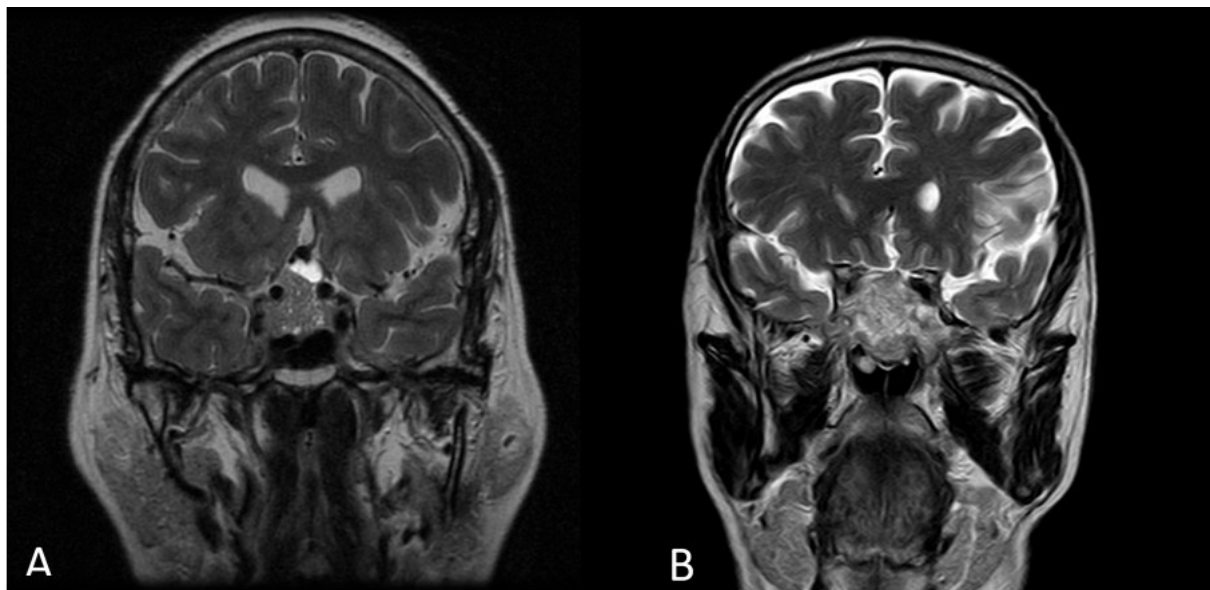


Figura 18. RM coronal T2 de adenomas hipofisarios. A. Macroadenoma heterogéneo isointenso con pequeña zona quística (hiperintenso) en la zona superior. B. Macroadenoma hiperintenso, que suele tratarse de tumores más blandos y fácilmente aspirables.

La identificación preoperatoria de la hipófisis normal, a menudo comprimida por el adenoma, es importante para prevenir el daño hipofisario y preservar el tejido normofuncionante. Uno de los factores que más limitan la resección quirúrgica es la invasión del seno cavernoso, cuyo signo más específico es la imagen de un adenoma que rodea a la ACI cavernosa, aunque no suelen estenotar la luz de la arteria, algo que puede suceder con los meningiomas. Los hallazgos que en la RM hacen sospechar que no existe invasión del seno cavernoso son¹²¹:

- Hipófisis interpuesta entre el adenoma y el seno cavernoso.
- Compartimento venoso medial del seno cavernoso intacto.
- $\leq 25\%$ diámetro de ACI cavernosa rodeada por adenoma.

El grado de invasión del seno cavernoso se expresa mediante la clasificación de Knosp^{27,122} en cortes coronales de RM. Se trata de una clasificación radiológica preoperatoria, que ni siempre coincide con los hallazgos intraoperatorios, ni se puede comprobar en todos los casos. No obstante, es una clasificación extensamente aceptada y empleada en todas las publicaciones que quieren estudiar el grado de invasión del seno cavernoso (figura 19). A medida que el grado de Knosp es más alto, aumenta el porcentaje de casos en que existe invasión del seno cavernoso. Pueden ser grado 0 a 4:

- Grado 0: el tumor no supera la línea tangencial que une la pared medial de la ACI supra-cavernosa con la ACI intracavernosa.

- Grado 1: El tumor sobrepasa la tangente medial pero no sobrepasa la línea tangencial que une los dos centros de la ACI supra e intracavernosa.
- Grado 2: El tumor se extiende por fuera de la línea intercarotídea, sin sobrepasar la tangente lateral de la ACI supra e intracavernosa.
- Grado 3: El tumor se extiende lateralmente a la línea tangencial lateral que une la porción carotídea supracavernosa con la intracavernosa. En 2015 este grupo fue dividido en dos subgrupos, dando lugar a la escala modificada de Knosp¹²²:
 - › 3A: Sobrepasa a la ACI en el compartimento superior.
 - › 3B: Sobrepasa a la ACI en el compartimento inferior.
- Grado 4: La ACI está totalmente englobada por el tumor, estando todos los compartimentos venosos obliterados.

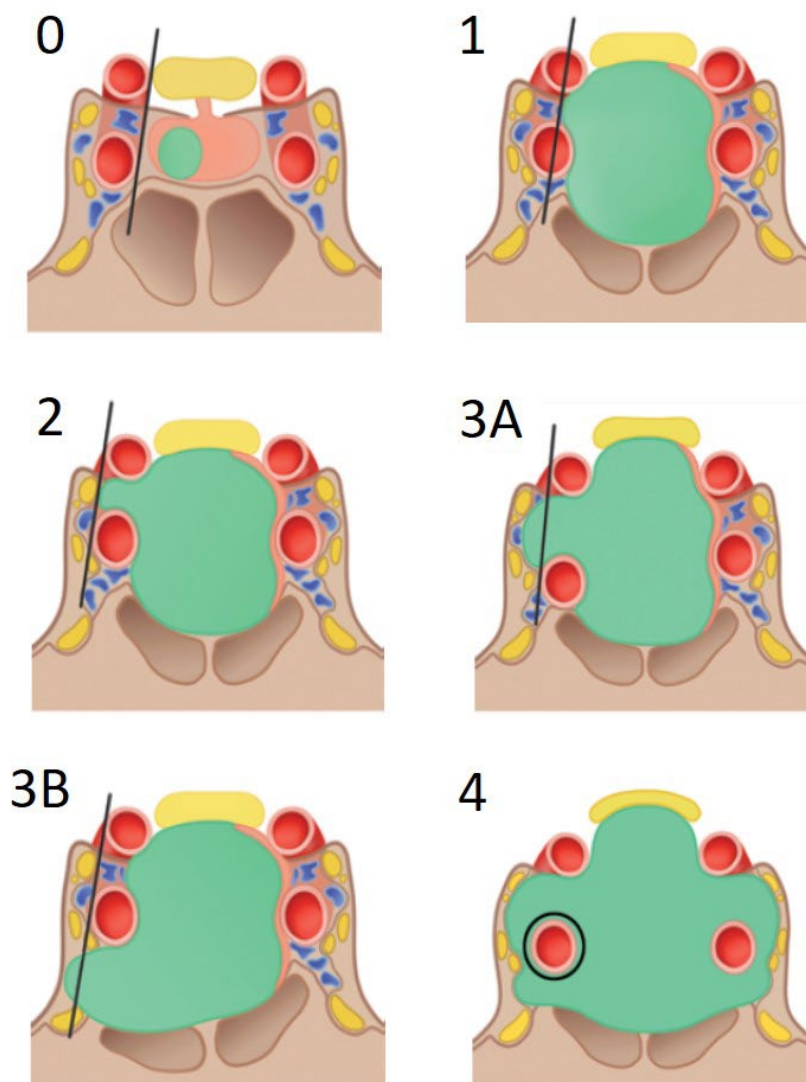


Figura 19. Clasificación de Knosp para el grado de invasión del seno cavernoso en RM. Imágenes de Micko y cols¹²².

Apoplejía hipofisaria

La intensidad de señal de resonancia magnética de la apoplejía hipofisaria depende del tipo de apoplejía (hemorrágica o isquémica) y del momento en que se obtiene la imagen en relación al momento de inicio de síntomas (es decir, estado de oxigenación de la hemoglobina)¹²³.

Un nivel fluido-fluido se ve con frecuencia en la apoplejía hipofisaria hemorrágica (figura 20A), y en estos casos es útil incluir una secuencia de eco de gradiente coronal o sagital para demostrar mejor la evolución de los productos sanguíneos.

Por otra parte, la secuencia de difusión puede demostrar una señal alta en el infarto agudo del adenoma hipofisario. Además, los adenomas que han sufrido un infarto habitualmente muestran un anillo de captación periférica.

Silla turca vacía

Una silla turca vacía suele ser un hallazgo incidental sin importancia clínica. Un diafragma incompleto o una ausencia total de diafragma selar permite la herniación de la aracnoides con LCR al interior de la silla turca, aplanando la hipófisis contra el suelo de la silla (figura 20B). Este hallazgo puede ser una variante de la normalidad, aunque también se puede ver en casos de hipertensión intracraneal de larga evolución como en el pseudotumor cerebri y en casos de atrofia hipofisaria¹²⁴.

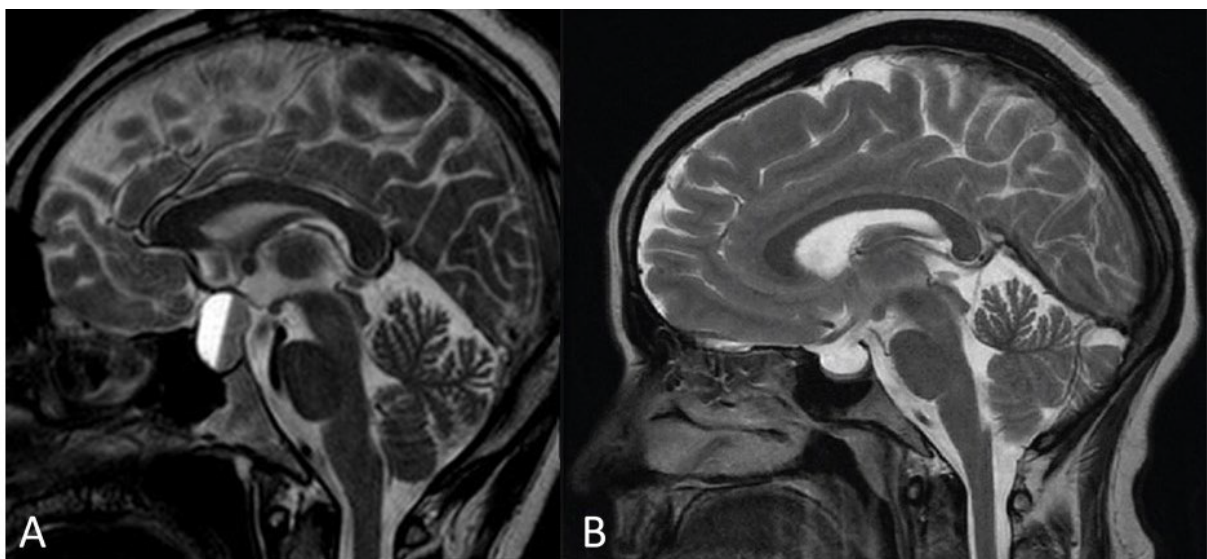


Figura 20. A. Apoplejía hipofisaria hemorrágica. B. Silla turca vacía.

3.4.3. Estudio oftalmológico

Los nervios ópticos, el quiasma y los tractos ópticos se encuentran en las proximidades de la hipófisis y la silla turca, lo que hace que la pérdida de visión sea un síntoma frecuente de los tumores de la región selar. La pérdida de campo visual temporal o bitemporal, especialmente cuando se asocia con endocrinopatía es altamente sugestivo de un tumor hipofisario. La pérdida de visión generalmente se produce de manera insidiosa debido al lento crecimiento de la mayoría de los tumores selares y puede existir sin ser reconocida por el paciente hasta que avance la pérdida del campo visual. La pérdida de visión aguda suele ocurrir debido a una apoplejía hipofisaria. En otras ocasiones, las masas selares también pueden extenderse lateralmente e invadir los senos cavernosos y producir diplopia debido a la compresión de los pares craneales encargados de la motilidad ocular.

Además de una exploración oftalmológica básica incluyendo el fondo de ojo y la agudeza visual, la evaluación neurooftalmológica de un paciente con un AHNF debe incluir el estudio perimétrico de los campos visuales (campimetría) y la tomografía de coherencia óptica (OCT), que utiliza luz infrarroja para obtener imágenes de muy alta resolución de una sección transversal de la retina que permiten cuantificar el grado de pérdida axonal del nervio óptico, por lo se ha convertido en una parte importante de la atención clínica.

Neuroanatomía del quiasma óptico y alteraciones del campo visual

Los nervios ópticos están formados por los axones de las células ganglionares de la retina, que se dirigen posteromedialmente para unirse entre sí formando el quiasma óptico en la cisterna supra-selar, aproximadamente 10 mm directamente sobre la hipófisis, lo que la hace vulnerable a la compresión por lesiones selares. Los axones procedentes de la retina nasal representan el campo visual temporal y decusan en el quiasma óptico para unirse a los axones temporales del ojo contralateral, formando los tractos ópticos^{125,126}. Así, las lesiones del nervio óptico orbitario o intracraneal producirán una pérdida visual monocular, las lesiones del quiasma óptico una hemianopsia bitemporal y las lesiones del tracto óptico un defecto homónimo contralateral (Figura 21).

Por tanto, podemos encontrar diferentes síndromes neurooftalmológicos¹²⁷:

- Síndrome quiasmático anterior: más frecuente en casos de quiasma postfijado. La lesión en la porción más anterior del quiasma lesiona las fibras en la rodilla de Willebrand (fibras que provienen de la retina nasal inferior) y ocasiona defectos campimétricos temporales de predominio superior que pueden afectar a uno o ambos ojos.

- Síndrome quiasmático central: es el más frecuente y típico en quiasmas de fijación normal. Se lesionan fundamentalmente las fibras decusadas y se observan hemianopsias bitemporales con mayor o menor grado de afectación de la visión central.
- Síndrome quiasmático inferior: si la compresión predomina en la zona inferior del quiasma, los defectos campimétricos son temporales superiores.
- Síndrome quiasmático superior: la compresión superior del quiasma es rara en adenomas, aunque suele encontrarse en casos de craneofaringiomas. En estos casos, los defectos son temporales de predominio inferior.
- Síndrome quiasmático posterior: es más frecuente en casos de quiasmas prefijados. La compresión de la vía óptica por detrás del quiasma óptico ocasiona defectos hemianópticos bitemporales.

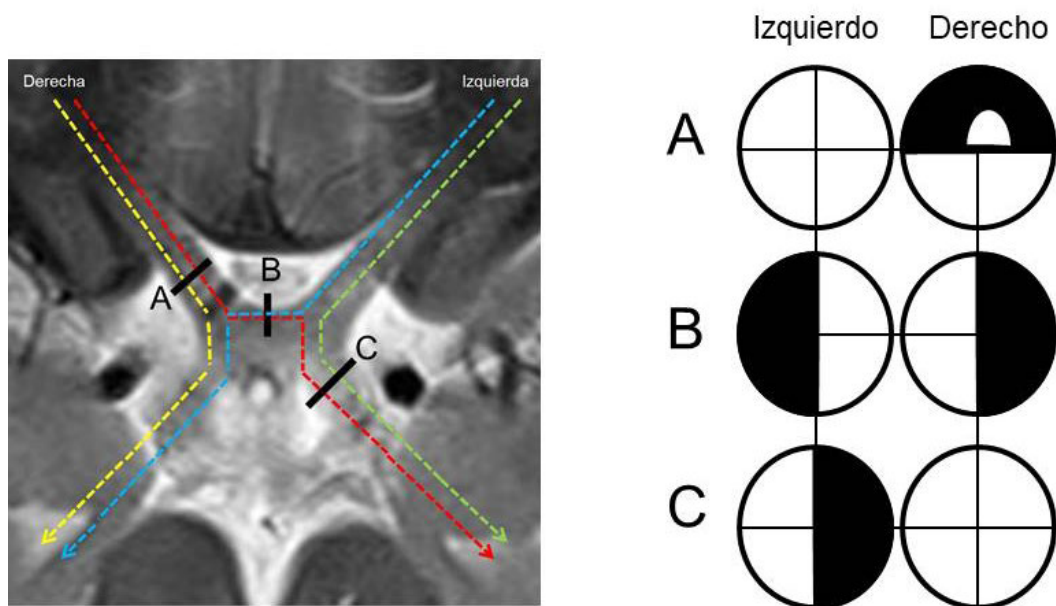


Figura 21. Esquema mostrando la decusación en el quiasma óptico de las fibras nasales de cada retina. A. Una lesión prequiasmática derecha afecta a las fibras nasales y temporales del ojo derecho, produciendo un escotoma arcuato en el ojo derecho. B. Una lesión en el centro del quiasma produce una hemianopsia temporal. C. La compresión del tracto óptico izquierdo produce una hemianopsia homónima derecha.

Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Es una modalidad de imagen oftálmica no invasiva que se obtiene con un láser que tiene una resolución axial de $<5 \mu\text{m}$, obteniendo imágenes transversales in vivo de la retina y permitiendo la medición directa del grosor de la capa de fibra nerviosa retiniana (RNFL) alrededor del disco óptico, evaluando así

todos los axones de las células ganglionares de la retina que se proyectan hacia el cerebro. Se usa habitualmente en oftalmología y actualmente está disponible en la mayoría de hospitales para diagnosticar y seguir los trastornos de la retina y el nervio óptico. Las neuropatías ópticas crónicas y las quiasmopatías producen atrofia de las células ganglionares de la retina, típicamente manifestadas como palidez del nervio óptico (o atrofia óptica), que es fácilmente detectada en el examen de fondo de ojo. Sin embargo, la determinación de la palidez del nervio óptico en el examen del fondo de ojo es subjetiva, mientras que la OCT permite una medición objetiva de la atrofia en múltiples segmentos del nervio, y proporciona medidas fiables y reproducibles de la progresión de la atrofia óptica. Diversos estudios sugieren que en pacientes con defectos quiasmáticos del campo visual causados por compresión, las mediciones de grosor OCT-RNFL ayudan a predecir la capacidad de recuperación visual después de la cirugía del adenoma^{112,128,129}. De hecho, una RNFL más gruesa en un paciente con defectos del campo visual indica la existencia de más células ganglionares retinianas supervivientes manteniendo las proyecciones centrales intactas. Se considera que los pacientes con un grosor medio de RNFL superior a 80 μ en logran mejores resultados visuales tras la descompresión quirúrgica¹²⁹ (figura 22).

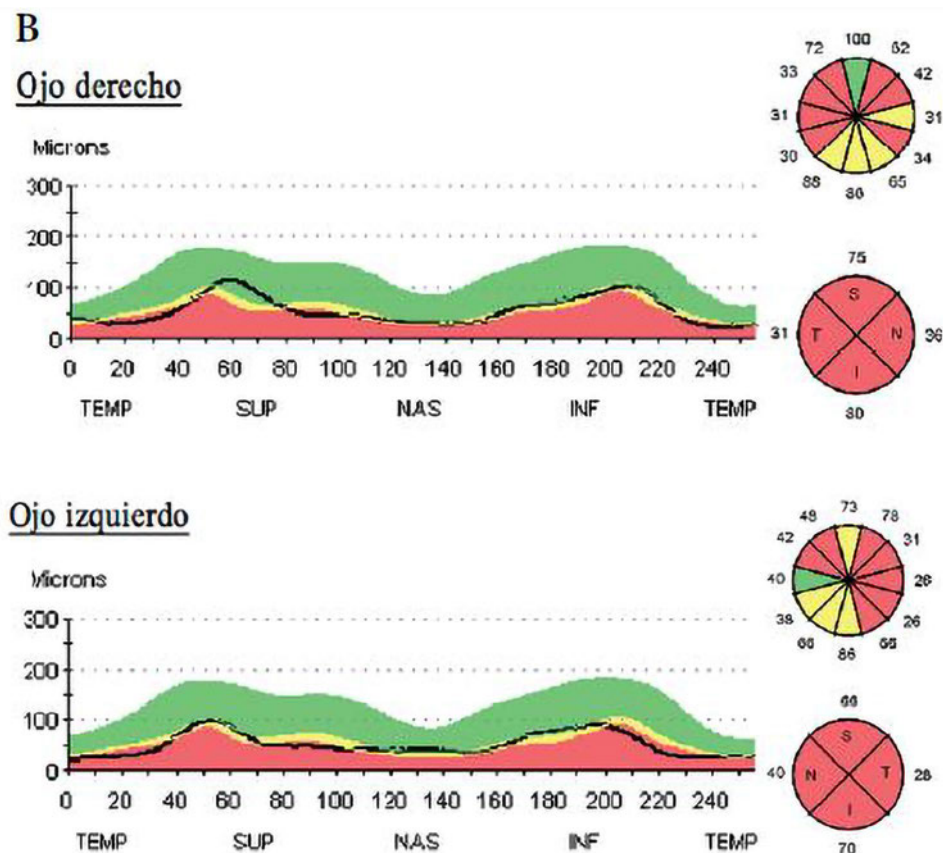


Figura 22. OCT de paciente con hemianopsia bitemporal. Los valores en color rojo (RNFL inferior a 80 μ) indican mal pronóstico de cara a una posible recuperación visual.

3.4.4. Historia natural de los AHNF

Aunque su tasa de progresión es difícil de estimar, son muchos los estudios que intentan predecir el comportamiento de estos tumores benignos. En un estudio retrospectivo realizado en Oxford, se estudiaron 40 pacientes con presuntos AHNF que no fueron tratados en el momento de la detección y tenían un seguimiento regular. Demostraron que durante un período de 16 años en los sujetos con macroadenomas, la probabilidad acumulativa de crecimiento tumoral a los 4 años del inicio del periodo de observación fue del 44%. La gran mayoría de los macroadenomas con un aumento de tamaño (11/12) tenían compresión quiasmática con o sin defectos del campo visual. Por el contrario, los sujetos con microadenomas tenían una pequeña probabilidad de crecimiento tumoral (19% a los 4 años), que no se asociaba con compromiso visual. Estos datos sugieren que la política de “mirar y esperar” parece razonable para los microadenomas, pero probablemente no sea un enfoque seguro para los macroadenomas¹³⁰. Algunos AHNF muestran un crecimiento lento y requieren un periodo de observación prolongado, mientras que otros actúan más agresivamente e invaden las estructuras vecinas, lo que requiere intervención neuroquirúrgica para prevenir que a largo plazo se produzca una afectación visual o hipofunción hipofisaria⁵³.

El otro punto a considerar sería el riesgo de recidiva o crecimiento de un resto tumoral en un paciente ya intervenido. Un estudio sobre 159 pacientes con AHNF¹³¹ que recibieron cirugía, mostró que el riesgo de recurrencia era 3,7 veces mayor en el subgrupo que presentaba restos tumorales extraselares, en comparación con aquellos que tenían resto solamente intraselar. De los pacientes que tenían resto tumoral extraselar, a los 5 años estaban libre de recurrencia el 48,6% de ellos, y sólo el 23,1% a los 10 años. Entre los que mostraban resto intraselar, el 84,6% y el 58,3% estaban libres de recurrencia a los 5 y 10 años respectivamente. Por tanto, en los pacientes con resto tumoral tanto intra como extraselar, la tasa de recurrencia fue mayor a los 10 años de seguimiento en comparación con los 5 años, lo que lleva a la conclusión de que el seguimiento se debe hacer por un periodo de tiempo indefinido, y que el tratamiento quirúrgico debe ser más agresivo en los casos de afectación extraselar. Un metaanálisis publicado en 2012 que recogía 971 casos de AHNF¹³² corroboraba los datos del anterior estudio, y también concluía que incluso sin existir resto tumoral tras la cirugía, el 12% recidivaban a los 10 años. Entre los que tenían resto tumoral, éste creció en el 46% de los casos.

Respecto a la influencia de estos tumores en la esperanza de vida de una persona, un estudio británico con 546 AHNF, mostró una mortalidad estandarizada 3,6 veces más alta que la población general, atribuible a eventos cardiovasculares, infecciones y neoplasias. El único factor pronóstico fue la edad superior a 50 años en el momento del diagnóstico¹³³.

3.5. Tratamiento

3.5.1. Tratamiento médico

En general, el tratamiento médico de los AHNF es anecdótico, salvo para casos especiales de recidivas.

Los agonistas dopaminérgicos pueden disminuir la producción de gonadotropinas y la subunidad- α , pero su eficacia clínica es poco relevante. Aunque a veces pueden corregir la hiperprolactinemia producida por la compresión del tallo hipofisario, la disminución del tamaño tumoral se observa en pocas ocasiones, con resultados de discreta mejoría visual en el 20-40% de los casos¹³⁴. Con resultado similar se han empleado los análogos de la somatostatina, siendo por tanto su empleo también irrelevante, salvo en pacientes que rechazan el tratamiento quirúrgico o porque la cirugía está contraindicada por otros problemas médicos. Por tanto, la evidencia científica desaconseja el tratamiento médico como una medida inicial en pacientes con AHNF¹³⁵.

Sólo en algunos casos de recidivas de AHNF hay que considerar la posibilidad de emplear un tratamiento médico. Algunos estudios muestran que la utilización de cabergolina (agonista dopaminérgico) o temozolomida pueden evitar o demorar la necesidad de radioterapia o reintervención¹³⁶. El estudio de Greenman y cols¹³⁷ de 79 pacientes con resto tumoral postoperatorio que fueron seguidos durante más de 8 años mostró que los pacientes tratados con una dosis semanal de cabergolina de $1,5 \pm 0,7$ mg lograron un control tumoral en el 87,3% de los casos frente al 46,7% en los casos no tratados¹³⁷. Además, sólo el 12,7% de los tratados con cabergolina necesitaron cirugía o radioterapia, comparado con el 41,7% de los controles. Existe una correlación entre el grado de expresión de receptores de somatostatina y la respuesta a cabergolina¹³⁷.

Respecto a la temozolomida, en un estudio que incluía 51 AHNF clínicamente silentes con anatomía patológica agresiva (44 AHNF agresivos y 7 carcinomas), de los cuales 24 eran inmunonegativos (*null cell*), distribuidos en 21 agresivos y 3 carcinomas, mostró que la temozolomida incrementaba significativamente la supervivencia entre 2 y 4 años¹³⁸. Más recientemente, otro estudio ha confirmado estas respuestas positivas a temozolomida con resultados similares¹³⁹. Una mejor respuesta se correlacionaba con los tumores hormonalmente funcionantes, la metilación de MGMT (06-methylguanine-DNA methyltransferase) y el uso concomitante de radioterapia¹³⁹. La duda existe en cuanto a la duración del tratamiento, aconsejándose mantenerlo el mayor tiempo posible mientras no aparezcan efectos secundarios significativos¹³⁹. De hecho, las guías publicadas en 2018 por la Sociedad Europea

de Endocrinología apoyan el uso de temozolomida en monoterapia como primera línea de tratamiento en tumores hipofisarios agresivos una vez que se ha confirmado su progresión, debiendo mantenerse al menos durante 6 meses en los pacientes que hayan respondido tras los tres primeros ciclos¹⁴⁰.

3.5.2. Tratamiento quirúrgico

La cirugía es sin duda el tratamiento de elección de los AHNF. La decisión de operar o vigilar se realiza en base a la clínica de presentación, imágenes de RM, situación hormonal y estado del campo visual, individualizando la decisión para cada caso particular, teniendo en cuenta la comorbilidad que pueda presentar el paciente, y su edad. Aunque hay estudios que muestran que esta cirugía en pacientes mayores de 70 años es segura y efectiva (sólo muestran peor evolución hormonal que los paciente más jóvenes), será un factor a tener en cuenta a la hora de decidir la actitud a tomar, especialmente en el caso de incidentalomas¹⁴¹.

En la mayoría de los casos la cirugía se realizará por abordaje transesfenoidal, aunque si existen grandes componentes de expansión temporal, paraselar o supraselar, se puede plantear la necesidad de realizar un abordaje transcraneal. La relación del tumor con el complejo óptico y las arterias carótidas ayudará a decidir el abordaje a realizar. Los tumores gigantes necesitarán abordajes combinados o cirugía en varios tiempos^{3,142-144}.

Las tasas de resección completa oscilan entre el 30 y el 90%, dependiendo sobre todo del grado de invasión del seno cavernoso y de si engloban a la arteria carótida interna⁵, las tasas de recurrencia son del 5-27%, y la reintervención será necesaria en 30-50% de los AHNF operados, aunque las tasas de resección publicadas son mucho más modestas que en la primera cirugía, persistiendo restos tras el 72 % de las cirugías⁷⁶. En las reintervenciones es obligatorio el uso de neuronavegación ya que la anatomía de la base del cráneo resulta muchas veces irreconocible al haber sufrido un procedimiento quirúrgico previamente.

En posteriores capítulos se discutirán ampliamente las ventajas e inconvenientes de la cirugía endoscópica y la microscópica, así como los detalles quirúrgicos a tener en consideración.

3.5.3. Radioterapia

Existen diversas modalidades con las cuales se puede aplicar radiación en un adenoma hipofisario. Hoy en día las dos más aceptadas son la radioterapia estereotáxica fraccionada y la radiocirugía.

La tabla 8 describe las principales diferencias entre ambas modalidades⁴⁴.

Tabla 8. Modalidades de radioterapia más empleadas en el tratamiento de los AHNF.

Variable	RT estereotáxica fraccionada	Radiocirugía
Tipo de guía	Recolocable	Estereotáxica fija
Volumen a radiar	<6 cm	< 3 cm
Distancia a la vía óptica	Sin limitación	≥ 3-5 mm
Margen perilesional	2-5 mm	Sin margen
Gradiente de dosis	Elevado	Elevado
Definición lesional	Menor relevancia	Buena
Fraccionamiento	Dosis fraccionada	Dosis única
Dosis total	45-50 Gy	15-20 Gy
Control lesional a 5 años	90-95%	83-100%

RT: radioterapia. Gy: Gray.

La radioterapia ha sido indicada en recurrencias y como tratamiento adyuvante en AHNF parcialmente resecados. Murad y cols observaron que el riesgo relativo de recurrencia tras cirugía era el doble que si se aplicaba cirugía más radioterapia². A los 10 años, el 90% no habían progresado tras cirugía y radioterapia, mientras que los no irradiados progresaron entre el 50-60% de los casos^{145,146}. Tradicionalmente, la radioterapia se ha reservado para tumores clínicamente agresivos, existencia de un gran resto tumoral extraselar o recidivas⁷⁶.

Globalmente, la radioterapia disminuye la tasa de recidiva o progresión, especialmente en los pacientes con resto postoperatorio^{75,145}. Cuando se consigue una resección total o subtotal, la radioterapia se puede demorar hasta la existencia de una posible recidiva o crecimiento del resto, ya que parece que su efectividad es igual que en el postoperatorio inmediato¹⁴⁷.

El hipopituitarismo es una complicación frecuente tras la aplicación de radioterapia, que ocurre en el 5-40% de los casos y hasta en un 80% a los 10 años¹⁴⁸. La radiación induce fallo hipofisario y también hipotalámico frecuentemente acompañado de hiperprolactinemia. El riesgo visual y la radionecrosis pueden ser virtualmente eliminados al aplicar una dosis total inferior a 50 Gy, fraccionando 1,8 Gy por día y haciendo una dosimetría 3D¹⁴⁹. Aunque los tumores radioinducidos son infrecuentes, existe un riesgo del 2% a los 10 años, 2,4% a los 20 y 8,5% a los 30 años. Se han descrito gliomas, sarcomas y meningiomas¹⁵⁰.

La radiocirugía (12-18 Gy en una sola sesión) consigue 83-100% de control tumoral e induce hipopituitarismo en el 0-39% de los pacientes que presentan tumores menores de 3 cm de diámetro y

al menos a 3 mm de distancia de la vía óptica¹⁵¹. En la tabla 9 se muestran algunas de las series más importantes de tratamiento de AHNF con radiocirugía. La radioterapia estereotáxica fraccionada (48–54 Gy con 2 Gy por fracción) se desarrolló para minimizar la tasa de complicaciones y mejorar la precisión con respecto a la radioterapia convencional (1-2 mm en lugar de 3-5 mm). Existe la posibilidad de realizar el fraccionamiento en pocas sesiones, el llamado hipofraccionamiento (25 Gy en 5 fracciones o 21 Gy en 3 fracciones), que también ha mostrado ser efectivo⁴⁸. No hay consenso sobre el momento óptimo para administrar la radioterapia, aunque parece que el tratamiento radioquirúrgico adyuvante (hasta 6 meses después de la operación) produce el mismo control tumoral a largo plazo que la radiocirugía en el momento de la progresión, con tasas de efectividad del 92 y 96%, respectivamente. Hay estudios con radiocirugía y con Gammaknife que apoyan este criterio^{152,153}.

Por tanto, la eficacia de la radioterapia postoperatoria es evidente, independientemente de la técnica, y la radioterapia tardía parece tan efectiva como el tratamiento temprano en cuanto al control local. La tendencia actual es diferir la radioterapia a la etapa de recurrencia confirmada para minimizar la probabilidad de hipopituitarismo inducido por la radiación y de aparición de tumores radioinducidos⁷⁶, siempre que el tratamiento quirúrgico no permita una extirpación tumoral amplia.

Tabla 9. Resumen de las cinco mayores series de pacientes con AHNF que recibieron radiocirugía.

Estudio	n	Seguimiento*	Control tumoral	Hipopit	Déficit PPCC
Liscak ¹⁵⁴	140	60	100% en 5 años	2%	0%
Iwata ¹⁵⁵	100	33	98% en 3 años	4%	1%
Park ¹⁵⁶	125	62	94% a 5 años	24%	0,8% II, 1,6% otros
Starke ¹⁵⁷	140	50	97% a 5 años	30%	12,8% II, 0,9% otros
Sheehan ¹⁵⁸	512	36	91% a 5 años	21%	6,6% II, 2,7% otros

* Seguimiento en meses. PPCC: pares craneales. II: nervio óptico. Hipopit: hipopituitarismo.

3.5.4. Abordaje terapéutico de los AHNF

Ante la sospecha de un AHNF, siempre hay que realizar un estudio neurooftalmológico y hormonal, cuyos datos junto con la RM permitirán decidir de forma multidisciplinar cual es el manejo terapéutico más adecuado en cada caso. La extirpación quirúrgica siempre es la primera opción de tratamiento. Aunque no es unánime la opinión sobre la necesidad de incluir el estudio neurooftalmológico en casos de adenomas de pequeño tamaño, algunos autores consideran que es conveniente hacerlo ante la posibilidad que siempre existe de que se produzca un daño intraoperatorio en la vía óptica.

Las indicaciones más aceptadas de indicación quirúrgica son¹⁵⁹⁻¹⁶¹:

- Sintomatología neurológica.
- Adenomas que contactan con la vía óptica.
- Adenomas en los que tras decidirse un tratamiento expectante, se observa crecimiento tumoral durante el seguimiento.

Si se trata de adenomas que no comprimen la vía óptica ni producen alteraciones hormonales, habitualmente se opta por tratamiento expectante con vigilancia periódica^{98,162}.

En el caso de que el paciente se haya operado, si no hay resto tumoral o éste es muy pequeño, y la anatomía patológica no muestra datos de agresividad, se hace vigilancia periódica^{98,139,162}.

Si existe un resto importante o el tumor es agresivo, se completará el tratamiento con radioterapia. Y si a pesar de ello el tumor continúa progresando, se valorará iniciar temozolomida^{76,87,163} (figura 23).

En los casos de recidivas o crecimiento de un resto tumoral, se intentará una nueva cirugía si se considera que se puede hacer una exéresis de un volumen significativo de la lesión. En caso de que no se haya podido hacer la reintervención, o exista cualquier resto, se aconseja completar el tratamiento con radioterapia^{5,76,99,164}.

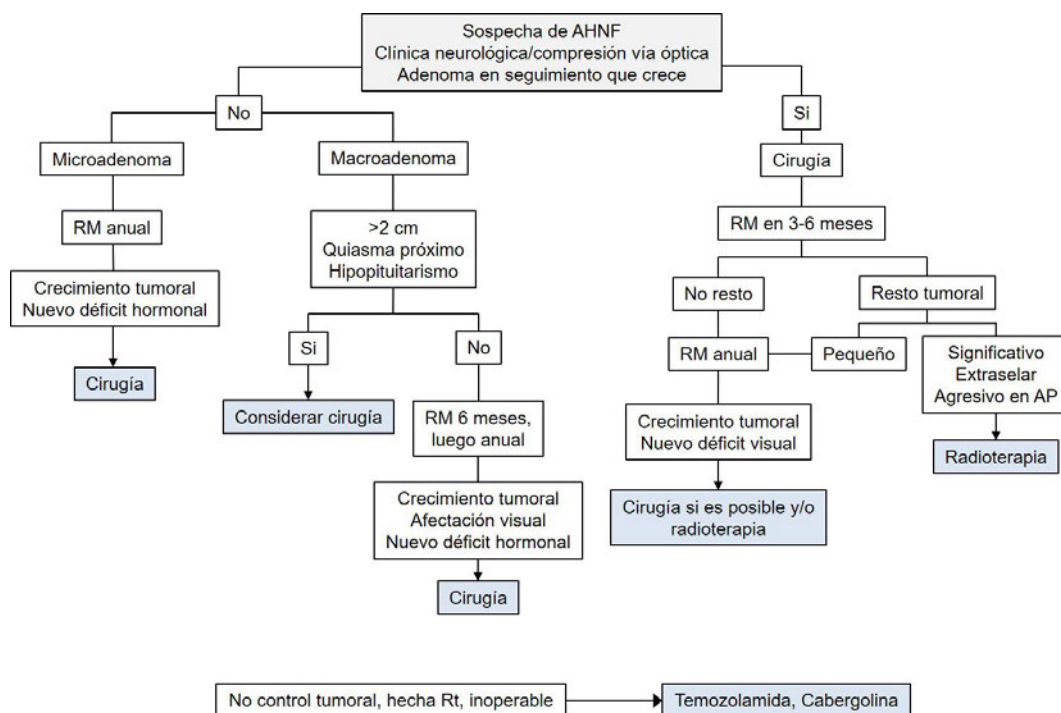


Figura 23. Algoritmo de manejo de un paciente con sospecha de adenoma hipofisario no funcionante. AHNF: adenoma hipofisario no funcionante.

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISIARIOS

4.1. Historia de la cirugía de la región selar

El abordaje transesfenoidal es el resultado de un proceso evolutivo más que de una revolución, en el cual han contribuido neurocirujanos y especialistas en otras áreas quirúrgicas. La evolución de la cirugía transesfenoidal es una historia compleja de innovación y cambios de ideología, junto con períodos de extensa experimentación quirúrgica intercalada con un período de rechazo completo de la técnica transesfenoidal¹⁶⁵.

Los antiguos egipcios fueron uno de los primeros grupos que estudiaron y documentaron cuidadosamente la anatomía del cuerpo humano, e indudablemente fueron los primeros en llegar al cerebro a través de la ruta transnasal. Para evitar la desfiguración de la cara del fallecido, el cerebro se extirpaba a través de la nariz por medio de herramientas especiales que introducían en la base del cráneo por una abertura esfenoidal durante el proceso de momificación. Diferentes momias estudiadas proporcionan evidencia clara de sus métodos¹⁶⁶.

Inicio de los procedimientos quirúrgicos sobre adenomas de hipófisis

La ruta transesfenoidal pasó desapercibida hasta 1894, cuando Davide Giordano, cirujano jefe del Hospital de Venecia, realizó un estudio anatómico que proporcionaba un abordaje de la silla turca a través de una ruta extracraneal transfacial transesfenoidal^{165,167}. Basado en estas observaciones, la primera resección transesfenoidal exitosa fue realizada por Hermann Schloffer en Viena, que extirpó un tumor hipofisario en 1907 en una cirugía que realizó en tres fases¹⁶⁸. Antes de Schloffer, se accedía a los tumores hipofisarios transcranealmente, utilizando el abordaje subfrontal o subtemporal. Sir Victor Horsley fue el primero que intentó realizar la primera craneotomía para una lesión hipofisaria. Aunque su primera operación no tuvo éxito, en 1906 informó sobre 10 pacientes tratados con craneotomía¹⁶⁸. Caton y Paul habían intentado resecar un tumor hipofisario utilizando el abordaje subtemporal de Horsley en un paciente con acromegalia, pero no tuvieron éxito¹⁶⁸. Fedor Krause, en Berlín, reportó una exitosa exposición transfrontal del quiasma óptico en 1902. Kiliani desarrolló un abordaje bifrontal intradural en cadáveres en 1904, con la esperanza de que conduciría a una mejora de la técnica.

Estos abordajes tuvieron una morbilidad y mortalidad significativas debido a la retracción de los lóbulos frontales y la falta de buena antisepsia. Theodor Kocher (mentor de Cushing) modificó el abordaje transesfenoidal de Schloffer mediante la extracción submucosa del tabique nasal, permitiendo una mejor visualización. Sin embargo, fue Oskar Hirsch, un rinólogo, quien desarrolló un abordaje transeptal transesfenoidal completamente endonasal en 1910, basado en el tratamiento de su mentor Hajek para la sinusitis esfenoidal¹⁶⁸. Posteriormente Harvey Cushing mejoró la técnica, utilizando la resección submucosa del tabique de Kocher y un espéculo nasal (una modificación del espéculo vaginal pediátrico)¹⁶⁵.

Al mismo tiempo, en Chicago, Albert Halstead modificó la incisión curvilínea a través de una en la unión nasolabial sugerida por Allen Kanavel^{165,169,170}. Él diseñó una incisión sublabial gingival que permitía una mayor retracción del tabique cartilaginoso en comparación con el abordaje endonasal, logrando una mejor exposición y mejores resultados estéticos^{165,168,169}. Impulsado por los resultados desalentadores de sus abordajes transcraneales, Harvey Cushing adoptó el abordaje transesfenoidal¹⁷⁰, inicialmente usando el procedimiento de Schloffer. Él realizó su primera operación transesfenoidal en 1909 en un paciente con acromegalia¹⁷¹. Cuando transcurría el año 1912, había modificado el procedimiento mediante una combinación de la incisión sublabial de Halstead y la disección submucosa septal de Kocher^{168,170}, resultando en la intervención que se ha realizado por la mayoría de los neurocirujanos hasta hace muy pocos años. De 1910 a 1925, Cushing operó 231 tumores hipofisarios utilizando el abordaje transesfenoidal sublabial, con una tasa de mortalidad de sólo el 5,6%¹⁷².

Abandono del abordaje transesfenoidal

El gran interés de Cushing en la cirugía intracraneal lo llevó a perseguir y desarrollar abordajes transcraneales a la hipófisis. A medida que adquirió experiencia y confianza en estos abordajes, redujo su tasa de mortalidad con el abordaje transcraneal al 4,6%, mortalidad quirúrgica similar al abordaje transesfenoidal¹⁷³. A finales de la década de 1920, Cushing había tratado a muchos pacientes con tumores supraselares, especialmente meningiomas y craneofaringiomas, mediante un abordaje transfrontal, que le permitió verificar el diagnóstico de los tumores supraselares y lograr una resección más extensa y una mayor descompresión del quiasma óptico. El abordaje transcraneal evitó las temidas complicaciones de meningitis e infección sistémica, las causas más comunes de muerte asociadas con el abordaje transesfenoidal. En 1929, Cushing prácticamente había abandonado el abordaje transesfenoidal, realizando la cirugía hipofisaria exclusivamente a través de la ruta transfrontal¹⁷³. Como era de esperar, la mayor parte de la comunidad neuroquirúrgica siguió el ejemplo de Cushing.

Mientras tanto, Norman Dott, quien aprendió de Cushing el abordaje transesfenoidal en 1923 durante una beca de viaje en el Hospital Peter Bent Brigham en Boston, regresó a Edimburgo, donde continuó abogando por este procedimiento¹⁷⁴, y diseñó un espéculo con una punta iluminada, que proporcionaba una visualización superior durante la operación¹⁷². Esta etapa intermedia evitó la extinción del abordaje transesfenoidal.

Otro factor clave en la preservación del abordaje transesfenoidal fue la contribución de Hirsch y Hamlin. Oskar Hirsch emigró a los Estados Unidos después de ser expulsado de Austria por los nazis en 1938 y colaboró con Hannibal Hamlin, neurocirujano de Boston. Hirsch y Hamlin ensalzaron las virtudes de la cirugía transesfenoidal y reportaron excelentes resultados a largo plazo¹⁶⁸. Pero a pesar de su entusiasmo, los abordajes transfrontales continuaron siendo las rutas más populares durante las décadas de 1950 y 1960.

Renacimiento del abordaje transesfenoidal

Las numerosas innovaciones introducidas en la década de 1950 jugaron un papel importante en el resurgimiento del interés por la cirugía transesfenoidal. Con la aparición de medicaciones como la cortisona y los antibióticos, la cirugía hipofisaria pudo realizarse con una mortalidad significativamente reducida y mayor éxito a largo plazo¹⁷⁵. Las dos personas que impulsaron el renacimiento del abordaje transesfenoidal fueron Gerard Guiot y Jules Hardy. En 1956 Guiot visitó a Dott, observó su técnica meticulosa y resultados quirúrgicos sobresalientes, y regresó a París, donde reintrodujo el abordaje transesfenoidal¹⁷². Además refinó su técnica y mejoró la precisión quirúrgica al introducir la fluoroscopia intraoperatoria para definir la anatomía de la base anterior del cráneo durante la intervención¹⁷³. Esto le permitió aplicar el abordaje transesfenoidal a craneofaringiomas, cordomas de clivus y lesiones paraselares, y por tanto jugó un papel fundamental en la resurrección de la ruta transesfenoidal durante las siguientes dos décadas^{168,176}.

La propagación del abordaje transesfenoidal por Norteamérica fue iniciada por Jules Hardy a su regreso a Canadá. Como aprendiz de Guiot en París, Hardy regresó a Montreal y continuó con el uso del control fluoroscópico intraoperatoriamente, lo que le dio la oportunidad de realizar resecciones más amplias de tumores supraselares voluminosos¹⁷³. Luego adoptó el uso rutinario de la angiografía preoperatoria, la politomografía de la silla turca y encefalografía aérea intraoperatoria¹⁶⁸. En 1967, Hardy introdujo el uso del microscopio quirúrgico durante este procedimiento y diseñó su propio instrumental^{165,168}.

El microscopio y la técnica microquirúrgica permitieron una mayor seguridad y resecciones más efectivas de tumores hipofisarios y de la región selar y paraselar, sin morbilidad grave ni mortalidad en los primeros 50 pacientes¹⁷³. Un año después, el propio Hardy introdujo el concepto del

microadenoma, una lesión que podía causar anomalías endocrinológicas sin producir una evidente deformación de la silla turca¹⁶⁵, y realizó la extracción selectiva de microadenomas mientras preservaba la función hipofisaria. En 1971 profundizó en la descripción del uso del microscopio quirúrgico para una mejor iluminación y empleaba sistemáticamente fluoroscopia intraoperatoria para mejorar la localización de tumores y orientación de los instrumentos^{168,172}. Fue ese el momento en que se comenzó a incorporar el concepto de cirugía hipofisaria endocrinológica y el control hormonal, además de la mejora del efecto de masa y la preservación de la visión¹⁷⁷.

La intervención descrita por Hardy continuó experimentando más mejoras y así se convirtió en el procedimiento quirúrgico principal utilizado por la mayoría de los neurocirujanos para la extirpación de los tumores hipofisarios y otras lesiones selares hasta entrado el siglo XXI^{165,168}. Las tasas de mortalidad disminuyeron hasta ser menores del 1% en manos expertas, con lo que el procedimiento llegó a ser razonablemente seguro y altamente eficaz^{168,178}.

4.2. Historia de los abordajes endoscópicos de base de cráneo

Aunque se introdujo en la neurocirugía casi un siglo atrás, hasta hace poco la endoscopia en neurocirugía se había limitado principalmente a procedimientos intraventriculares¹⁷³ y no fue utilizada en patología hipofisaria hasta mediados de la década de 1990, cuando la cirugía endoscópica de senos reemplazó completamente a las técnicas abiertas convencionales utilizadas por los otorrinolaringólogos para el tratamiento de las enfermedades nasosinusales¹⁶⁸. La excelente visualización y los mejores resultados de la cirugía ofrecidos por el endoscopio en la cirugía de senos impulsaron a los neurocirujanos a explorar su uso potencial en la cirugía transesfenoidal^{175,179,180}.

El papel inicial de la endoscopia era mejorar la microcirugía y permitir la visualización de estructuras que se encontraban fuera de la línea de visión mediante el uso de endoscopios rectos y angulados. Anteriormente algo similar se había logrado mediante el uso de espejos angulados^{168,181}. Guiot fue el primero en publicar el uso de un endoscopio durante cirugía la transesfenoidal sublabial en 1963, pero abandonó el procedimiento porque no conseguía una visualización adecuada¹⁷³. A finales de los años setenta, Apuzzo¹⁸², así como Bushe y Halves¹⁸³, informaron del uso del endoscopio como complemento técnico en la resección microscópica de las lesiones hipofisarias con invasión extraselar. En 1994, Gamea y El-Guindy, otorrinolaringólogos, y Fathi, un neurocirujano, de Egipto, informaron sobre 10 pacientes con adenomas hipofisarios operados con asistencia endoscópica¹⁸⁴. Esta técnica se conoce como cirugía transesfenoidal asistida por endoscopia. Los partidarios de la técnica fueron un paso más allá, utilizando el endoscopio como la única herramienta de visualización para la extracción de tumores

hipofisarios: el abordaje transesfenoidal endoscópico puro. En 1992, Jankowski¹⁸⁵ fue el primero en publicar estas operaciones en tres pacientes con adenomas hipofisarios utilizando un endoscopio.

Pero el punto de inflexión lo marcarían Hae Dong Jho y Ricardo Carrau, neurocirujano y otorrinolaringólogo respectivamente, que trabajaban en la Universidad de Pittsburgh. Serían ellos quienes darían el mayor empuje al desarrollo y popularización de la cirugía endoscópica endonasal pura. Era una cirugía estrictamente endonasal sin el uso de un retractor transesfenoidal ni microscopio quirúrgico, y comenzaron aplicándola a adenomas hipofisarios^{180,186}. En 1997, ya habían publicado una serie de 50 pacientes operados de adenoma de hipófisis¹⁸⁷.

Casi al mismo tiempo, el foco europeo del desarrollo de la endoscopia endonasal se encontraba en Nápoles, liderado por Paolo Cappabianca y Enrico de Divitiis¹⁸⁸. Ellos contribuyeron decisivamente al desarrollo de la técnica diseñando instrumental específico para este abordaje¹⁸⁹, propusieron nuevas mejoras técnicas¹⁹⁰ y aportaron una importante base científica^{191,192}, que sería seguida por muchos neurocirujanos en todo el mundo.

Ya en el siglo actual, la propagación de la cirugía endoscópica endonasal para el abordaje selar sería imparable, desarrollándose innumerables aspectos técnicos que han mejorado la eficacia y disminuido los riesgos. Fue Amin Kassam, también en Pittsburgh, quien más contribuyó a ello en la primera década del 2000, con estudios anatómicos específicos¹⁹³⁻¹⁹⁵, abordajes ampliados¹⁶, técnicas de hemostasia¹⁹⁶, técnicas de reconstrucción de la base craneal^{197,198}, clasificaciones¹⁹⁹ y una larga lista de aportaciones científicas^{199,200}. Kassam y el grupo de Pittsburgh son quienes más han influido en el desarrollo de la técnica en España, a través de muchos neurocirujanos y otorrinolaringólogos que les han visitado en Estados Unidos.

4.3. Comparación entre endoscopia y microcirugía

A pesar del escepticismo inicial con respecto a la aplicación de técnicas endoscópicas puras para la resección de lesiones selares, numerosos estudios han demostrado tasas equivalentes o mejores de exéresis tumoral y remisión con los abordajes endoscópicos en comparación con la utilización de microcirugía^{3,64,201-203}. Sin embargo, ha sido muy difícil establecer las diferencias entre ambos abordajes ya que no existe ningún trabajo de evidencia de clase I ni tampoco prospectivo aleatorizado que permita concluir qué abordaje es más ventajoso. Además, en muchos estudios endoscópicos actuales se comparan las nuevas series de endoscopia con las series históricas de control que datan de hace varias décadas.

Parece que los abordajes endoscópicos han reducido la incidencia de déficits hormonales postquirúrgicos^{201,204,205}, y se han publicado varios metaanálisis al respecto^{3,64,206}; en el de Li y cols²⁰⁷ se incluyen datos recopilados de 2272 pacientes con adenomas hipófisis tratados con cirugía endoscópica y microscópica, concluyendo que la cirugía endoscópica se asociaba con una mayor tasa de RC y un 22% de reducción del riesgo de diabetes insípida. Otra revisión de la literatura²⁰⁸ evaluó los resultados endocrinológicos tras la resección de tumores funcionales. La tasa general de resección completa con cirugía endoscópica fue del 72%, con las tasas de remisión más altas en microadenomas (84%) que macroadenomas (70%) o tumores invasivos (40%). Este estudio también comparó las tasas endocrinológicas de curación de microadenomas con microcirugía, y los datos mostraron tasas de remisión un poco más altas con procedimientos endoscópicos en comparación con la resección microquirúrgica (84% vs. 77%). Para macroadenomas, la diferencia era mayor, con un 70% de remisión en procedimientos endoscópicos versus 45% de remisión en procedimientos microquirúrgicos, aunque algún estudio ha sugerido que las tasas de remisión tras la resección de microadenomas no sería diferente de lo realizado con microcirugía, ya que la visión obtenida con el endoscopio no ofrece una ventaja significativa sobre el microscopio para tumores intraselares pequeños²⁰⁹. Además de tasas de eficacia similares o mejoradas, las técnicas endoscópicas ofrecen otras ventajas técnicas sobre las técnicas microquirúrgicas: se evitan inconvenientes bien reconocidos de la microcirugía como un campo quirúrgico más estrecho que está limitado por la anchura del espéculo nasal, una iluminación reducida cerca del objetivo quirúrgico, la incapacidad de visualizar puntos de referencia anatómicos específicos tales como las prominencias carotídeas que definen los límites de la silla turca, y una visión operatoria que está limitada por la línea de visión (figura 24), lo que hace prácticamente imposible realizar una inspección completa de la cavidad que deja el tumor tras su resección^{16,200,205}.

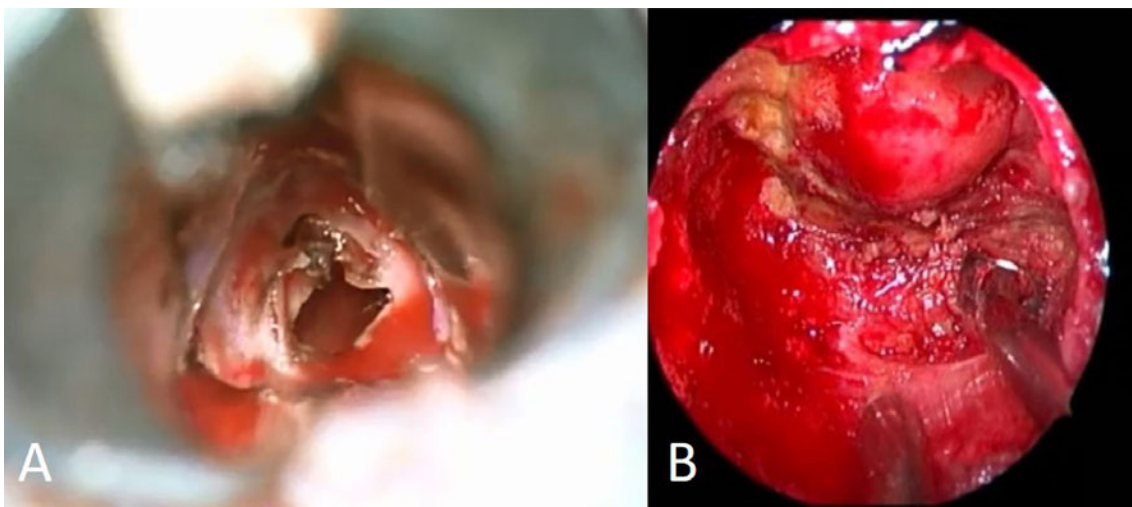


Figura 24. Diferencias en cuanto a la visualización con microscopio y con endoscopio. A. Imagen microquirúrgica. El campo es reducido, y aunque pongamos los máximos aumentos posibles, nunca podremos entrar en la silla. B. Imagen del interior de la silla una vez colocado el endoscopio en su interior, tras una cirugía de apoplejía hipofisaria.

En la tabla 10 resumimos los datos de un reciente estudio prospectivo multicéntrico en el que sólo participaban cirujanos con un elevado grado de experiencia en cirugía endoscópica o en microcirugía, donde podemos observar que para el tratamiento de adenomas no funcionantes, las diferencias entre ambos grupos en manos muy expertas, no son muy llamativas²¹⁰. Destaca la menor incidencia de nuevos déficits hormonales postoperatorios con endoscopia y menor incidencia global de complicaciones.

En cambio, el tiempo quirúrgico es mayor con la técnica endoscópica, pero hay que tener en cuenta la mayor experiencia de aquellos que utilizan microcirugía; aunque los endoscopistas incluidos en el trabajo son algunos de los más expertos a nivel mundial, al tratarse de una técnica relativamente joven, es imposible que se acerquen a la trayectoria acumulada por los cirujanos que emplean microcirugía.

Tabla 10. Datos comparativos de microcirugía y endoscopia en una serie de 2019 donde se incluían sólo a los cirujanos más expertos en ambas técnicas²¹⁰.

Variable	Microcirugía	Endoscopia	p
Nº pacientes	82	177	
Resección completa	80%	83,7%	0,47
Estancia media (días)	3,3	3,1	0,67
Tiempo cirugía (minutos)	219±85,5	293±128,1	<0,001
Lesión vascular	1,2%	0,6%	0,53
Fístula LCR	4,9%	3,4%	0,73
Transfusión sanguínea	1,2%	0,6%	>0,99
Déficit hormonal de nueva aparición	28,4%	9,7%	<0,001
Insuficiencia adrenal de nueva aparición	18,6%	3%	<0,001
Diabetes insípida	8,9%	2,4%	0,04
Experiencia cirujano (años)	34,2±6,4	9,5±6	<0,001
Cirujanos con >1.000 intervenciones	95,2%	42%	<0,001

Las técnicas endoscópicas puras permiten mejorar la visualización panorámica e iluminación, obviando la necesidad de utilizar un espéculo nasal. Además, el uso de endoscopios angulados crea un campo quirúrgico limitado solamente por la extensión del abordaje y por la instrumentación disponible. Desde este campo quirúrgico ampliado, los procedimientos transesfenoidales endoscópicos se han desarrollado para acceder a lesiones que surgen o que se extiende fuera de la silla, incluido el seno cavernoso, región supraselar, planum esfenoidal, fosa anterior, áreas clival

y retroclival, alcanzando incluso la unión craneocervical y permitiendo también realizar abordajes en el plano coronal. El acceso a estas zonas a través de un abordaje transesfenoidal microquirúrgico es virtualmente imposible^{16,19,211-215}.

Otra ventaja a favor del abordaje endoscópico es el mínimo traumatismo que produce en la mucosa nasal, evitando la necesidad de utilizar taponamiento con la consiguiente reducción de la incomodidad del paciente después de la operación. No obstante, se sigue utilizando algún tipo de taponamiento (balón intranasal o Meroceles®) cuando ha existido una fuga significativa de LCR o se observa un sangrado difuso en sábana de la mucosa nasal al final de la intervención. En estos casos el taponamiento hace las funciones de dar soporte a la reconstrucción de la base craneal y hacer hemostasia por compresión²⁰⁵. Otra gran ventaja de la técnica endoscópica es que permite realizar múltiples técnicas de reconstrucción de la base craneal, fundamentalmente a base de colgajos pediculados de mucosa, lo que permite reducir drásticamente la tasa de fístulas de LCR, incluso tras la realización de abordajes expandidos a la región selar o a otras zonas de la base craneal^{198,216}.

A pesar de ello, la técnica endoscópica tiene varias posibles desventajas respecto a la microcirugía (tabla 11): la técnica conlleva una pérdida de la visión tridimensional binocular, un lento aprendizaje inicial y la posible lesión de la mucosa nasal que no está bajo visualización directa, durante la inserción o retirada de instrumentos del campo quirúrgico¹⁴³.

Las técnicas endoscópicas están limitadas por tratarse de la proyección de una imagen 3D sobre una pantalla 2D, mientras que la visualización tridimensional está fácilmente disponible con el microscopio quirúrgico. Esta deficiencia puede ser parcialmente corregida con el uso de grandes pantallas de video de alta definición y por la retroalimentación que recibe el cirujano al manejar los instrumentos en el campo quirúrgico, lo cual unido a los movimientos de alejamiento y acercamiento de la óptica, ayudan a medir la profundidad del campo quirúrgico¹⁶⁷. Se está trabajando en el desarrollo de la imagen endoscópica 3D y también se han comenzado a comercializar equipos con tecnología 4K, con el objetivo de minimizar esta deficiencia asociada al endoscopio²¹⁷. En los inicios de la endoscopia de base de cráneo, se creía que la curva de aprendizaje sería prohibitivamente dura para que el procedimiento tuviera una aceptación generalizada, pero se ha visto que su utilización se ha extendido a muchos de los servicios de neurocirugía del mundo para el tratamiento, al menos, de los adenomas hipofisarios²¹⁸. Además, la técnica endoscópica se está introduciendo ampliamente en los programas de formación de residentes, buscando así un aprendizaje simultáneo de la técnica microquirúrgica y la endoscópica.

Tabla 11. Principales diferencias entre el abordaje transesfenoidal con microscopio y con endoscopio.

Variable	Microcirugía	Endoscopia
Molestias postoperatorias	++	+
Daño de la mucosa nasal	+++	+
Necesidad de taponamiento	+++	+
Curva de aprendizaje	+	+++
Realización de abordajes expandidos	-	+++
Tiempo quirúrgico	+	++
Visualización/Iluminación	+	+++
Visión 3D/Sensación de profundidad	+++	+
Capacidad de resección tumoral	++	+++
Capacidad de reconstrucción de la base craneal	+	+++
Complicaciones hormonales	+++	+
Complicaciones globales	++	+

4.4. Endoscopia endonasal de base de cráneo

4.4.1. Equipo e instrumental quirúrgico

El continuo desarrollo del equipo endoscópico y la instrumentación quirúrgica específicamente diseñada para usar a través de las fosas nasales ha contribuido decisivamente al avance de la cirugía endoscópica endonasal para convertirlo en un procedimiento viable para abordajes transesfenoidales a la silla turca y otras regiones próximas de la base del cráneo¹⁴⁴. La configuración básica incluye²⁰⁵:

- Óptica rígida de 0 grados. El endoscopio más utilizado es de 4 mm de diámetro con una longitud de 18 cm. Existen ópticas anguladas de 30 y 45 grados, que se utilizan como complemento a la de 0 grados, permitiendo ver rincones que de otro modo sería imposible. Las ópticas anguladas se utilizan habitualmente en cirugías de meningiomas y craneofaringiomas, y cirugías de adenoma de hipófisis sólo al final del procedimiento para comprobar que no quedan restos tumorales en las zonas menos accesibles. Se utilizan ópticas rígidas por la mayor calidad de imagen que ofrecen en comparación con las ópticas flexibles. Además, con las diferentes angulaciones que ofrecen las ópticas rígidas se puede acceder a todos los puntos que puede alcanzar una óptica flexible.

- Cámara (preferiblemente HD).
- Cable de fibra óptica para conectar el endoscopio con una fuente de luz.
- Monitores de alta definición: como mínimo dos, uno enfrente del neurocirujano y otro enfrente de quien maneja la cámara, habitualmente el otorrinolaringólogo.
- Sistema de grabación de video.
- Instrumental endoscópico endonasal. En general, los instrumentos endoscópicos son largos, algunos son giratorios, y pueden tener las puntas rectas o anguladas en las diferentes direcciones del espacio (figura 25). Estas puntas anguladas permiten un rango de movimiento más amplio que el estándar, y comparado con la técnica microquirúrgica, en la cual los instrumentos en bayoneta que se usan normalmente son para evitar interferencias con la luz del microscopio, se prefiere el uso de instrumentos rectos en endoscopia, ya que la luz está dentro de las fosas nasales y no nos aportan nada en este sentido.

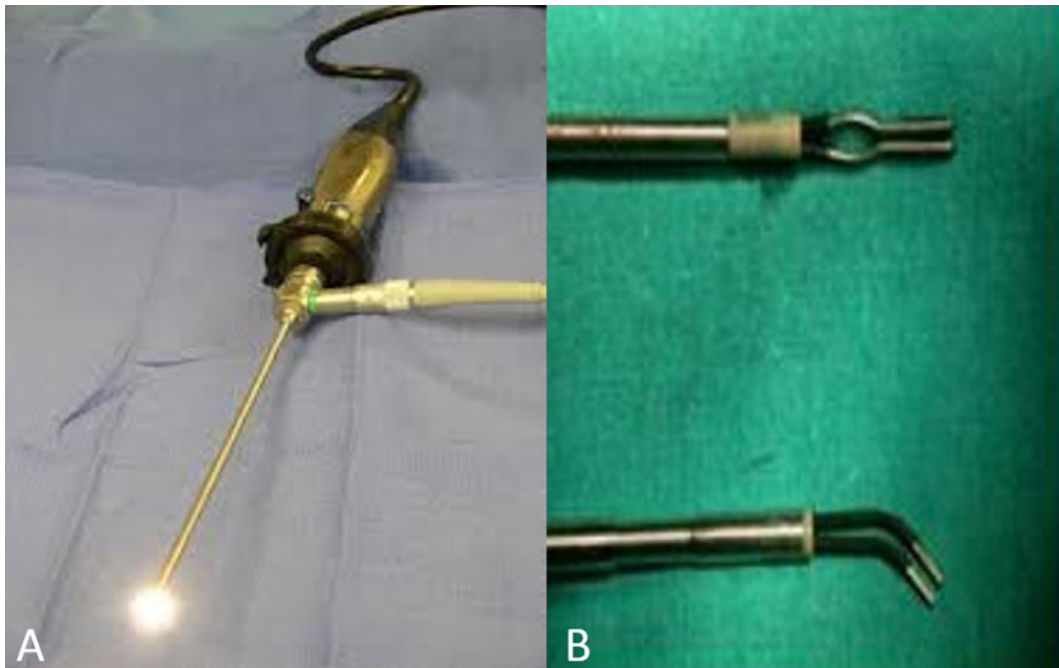


Figura 25. Material quirúrgico específico de endoscopia. A. Óptica de 0 grados, la más utilizada, conectada a la cámara y a la fuente de luz. B. Existen pinzas bipolares con puntas rectas y anguladas en todas las proyecciones del espacio, para permitirnos acceder a las diferentes zonas.

Se utilizan aspiradores preferiblemente maleables para poder adaptarlos a la anatomía de cada caso y así poder acceder a rincones inaccesibles con un aspirador recto. Dentro del instrumental hay que destacar la importancia de las pinzas bipolares, que sólo tienen apertura en la punta y se accionan habitualmente con un sistema de pistola.

- El uso de neuronavegación es especialmente útil en casos de reintervenciones, o para intervenir pacientes con senos esfenoidales poco neumatizados.
- Micro-Doppler: imprescindible para realizar abordajes expandidos con seguridad, y para extirpar adenomas hipofisarios que engloban a la arteria carótida interna y en aquellos casos que la anatomía selar no sea clara, especialmente a la hora de abrir la dura madre, para evitar lesionar la arteria carótida interna.
- Hemostáticos: aunque no es instrumental estrictamente dicho, se trata de un material fungible que es imprescindible para poder tratar lesiones en el seno cavernoso. La aparición de las espumas hemostáticas que contienen trombina ha supuesto un antes y un después en esta cirugía, ya que permite controlar los sangrados venosos con gran eficacia y rapidez.
- No se utiliza un brazo rígido que sujete el endoscopio, ya que es necesario dinamismo y moverlo frecuentemente durante la cirugía. Aunque depende del gusto del cirujano, tampoco se suele utilizar una vaina que rodea al endoscopio y permite su lavado, porque aumenta mucho el diámetro del endoscopio y resta espacio dentro de las fosas nasales, haciéndonos trabajar con menos comodidad.

4.4.2. Análisis preoperatorio

Es necesario realizar una evaluación clínica exhaustiva en todos los pacientes antes de realizar cualquier intervención quirúrgica. En los pacientes con adenomas hipofisarios, se incluyen pruebas de imagen, siendo la RM la prueba fundamental, estudio neurooftalmológico y valoración por endocrinología con las analíticas pertinentes. Estas pruebas se han explicado con detalle en secciones anteriores.

Conviene destacar la importancia de analizar minuciosamente ciertos aspectos de la RM:

- Identificar la hipófisis normal para evitar dañarla.
- Observar la distancia intercarotídea para asegurarnos de que el espacio que existe entre ellas es el necesario para el caso a tratar.
- Determinar el riesgo de fístula de LCR, observando la prominencia de la expansión supraselar y la situación del diafragma en adenomas de pequeño tamaño, descartando también la presencia de una silla parcialmente vacía.

Necesitamos saber si el paciente ha sido operado previamente de senos paranasales o de hipófisis, porque en esos casos probablemente necesitemos utilizar neuronavegación en quirófano, y muchas veces hará recomendable que solicitemos un TAC de senos paranasales para poder estudiar la anatomía nasal, de los senos y del hueso de la base del cráneo, ya que la anatomía no será la normal debido a la transformación sufrida por la cirugía previa. En este TAC hay que observar con detalle los tabiques esfenoidales por la relación que pueden tener con las arterias carótidas.

En casos de adenomas gigantes que engloban o contactan de forma significativa con otras arterias es útil añadir una secuencia con contraste para arterias cerebrales (angio-TAC), para minimizar el riesgo de lesiones arteriales.

4.4.3. Procedimiento quirúrgico

El abordaje endoscópico endonasal transesfenoidal (EET) para el tratamiento de los adenomas hipofisarios ha evolucionado continuamente desde que se describió por primera vez^{18,205,217}. Aunque existen variaciones del abordaje dependiendo de cada paciente, hay unos pasos generales que se siguen en todos los casos.

Preparación y posición

El monitor de video se coloca detrás del cabeza del paciente y en línea directa de visión del neurocirujano, que se coloca en el lado derecho del paciente, para que pueda mirarlo de frente. Quien sujeta la cámara se coloca detrás de la cabeza del paciente (frente al neurocirujano), y deberá disponer de otro monitor enfrente.

El anestesiólogo está posicionado a los pies del paciente y la instrumentista se coloca en el lado izquierdo del paciente, frente al neurocirujano, separados por el paciente. El paciente se coloca con el tórax elevado 15 grados para favorecer el retorno venoso, y la cabeza se coloca con un ligero grado de rotación, aproximadamente 10 grados hacia el cirujano, con el puente de la nariz paralelo al suelo. El grado de flexión o extensión de la cabeza del paciente depende de la ubicación de la lesión. Las lesiones localizadas en el clivus o en el seno esfenoidal se operan con una ligera flexión de la cabeza. Lesiones localizadas más anteriormente, como los adenomas que se expanden anteriormente hacia el planum esfenoidal, requieren que la cabeza esté en una posición neutra o ligeramente hiperextendida para dejar espacio que nos permita trabajar con el endoscopio. La cabeza se mantendrá fija con un cabecial de Mayfield, o bien simplemente apoyada en un cabecial de herradura para casos más sencillos.

La comunicación con el anestesiólogo es fundamental para consensuar la profilaxis antibiótica (habitualmente cefazolina), reemplazo hormonal (profilaxis de insuficiencia adrenal secundaria con perfusión de actocortina), y para mantener una hipotensión arterial moderada (presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg) para evitar el sangrado abundante de la mucosa nasal, que entorpece mucho la cirugía.

Después de la intubación, el tubo endotraqueal se coloca al lado izquierdo de la boca del paciente para dejar libre el lado derecho, para es el lugar desde donde trabaja el cirujano. Se realiza un taponamiento orofaríngeo para evitar aspiración o deglución de sangre y suero, la cavidad nasal se prepara con la administración de algún descongestionante nasal como oximetazolina, y se hace una limpieza intranasal con un antiséptico acuoso como clorhexidina o solución de yodo. Finalmente, la región nasal se prepara externamente como cualquier campo quirúrgico.

También se deja preparada bajo condiciones estériles la zona periumbilical o la zona externa del muslo para obtener injerto de grasa o de fascia lata respectivamente, en caso de ser necesario para la fase de reconstrucción.

Fase nasal

Se trata de la fase otorrinolaringológica. Tras la introducción del endoscopio a través de la fosa nasal derecha, los puntos de referencia que deben identificarse inicialmente en la cavidad nasal son el cornete inferior (lateral), el tabique nasal (medial) y la coana (posterior). El otorrinolaringólogo (ORL) debe identificar alteraciones producidas por una cirugía previa o cualquier variación anatómica, incluyendo desviación de tabique, perforación septal, espolones, pólipos o sinequias.

Una vez que se identifica la coana, inclinando el endoscopio superiormente permite la identificación del cornete medio, que se origina en la región de los senos etmoidales. El cornete medio es un obstáculo en nuestro camino al seno esfenoidal, por lo que habrá que extirparlo (turbinectomía) o luxarlo lateralmente.

El siguiente punto que debe identificarse es el ostium esfenoidal, que generalmente se encuentra medial a la parte inferior del cornete superior, aproximadamente 1,5 cm por encima del borde superior de la coana. El ostium esfenoidal se oculta ocasionalmente por la mucosa o una delgada capa de hueso, en cuyo caso puede ser útil intentar identificar también el ostium del lado izquierdo y confirmar que son simétricos a ambos lados del tabique.

Una vez que se identifica el ostium se inicia la esfenoidotomía anterior con la ayuda de un motor de alta velocidad y pinzas Kerrison para ampliar la apertura del ostium esfenoidal, hasta comunicarlo

con el ostium contralateral tras haber extirpado la parte más posterior del tabique nasal. Así, creamos una cavidad que nos proporcionará el espacio adecuado para acoplar el endoscopio en una posición superolateral en la siguiente etapa del procedimiento y así evitar que la óptica se nos manche continuamente. Es muy importante rebajar el rostrum lo más posible, hasta el suelo del seno esfenoidal, para que tengamos todo el espacio que necesitaremos en las siguientes fases.

Fase esfenoidal

Una vez que accedemos al seno esfenoidal, el objetivo inicial es identificar los puntos de referencia anatómicos clave y correlacionarlos con los hallazgos de las pruebas de neuroimagen, prestando especial atención a la morfología y curvatura del suelo selar, la ubicación y curso de las arterias carótidas internas, y la configuración de los tabiques esfenoidales existentes. Frecuentemente existen septos dentro del seno esfenoidal, que deben estudiarse detalladamente en RM y especialmente en TAC, ya que a menudo conducen directamente a las arterias carótidas. Hay que recordar que hasta en el 10% de la población existe una cubierta ósea dehiscente sobre la arteria carótida interna.

Una vez que la pared posterior del seno esfenoidal es visible, el cirujano debe identificar el suelo selar, el tubérculo esfenoidal y el planum esfenoidal superiormente, y el receso clival y clivus inferiormente. Lateral al suelo selar, si el seno está bien neumatizado, se pueden identificar las prominencias óseas de las arterias carótidas cavernosas y nervios ópticos, con los recesos optocarroídeos entre estas estructuras (figura 8).

El suelo de la silla turca suele ser prominente, ya que está expandido en los casos de macroadenomas, lo cual es fácilmente reconocible en la mayoría de los pacientes; sin embargo, existe una variedad de silla turca plana y menos prominente en aproximadamente el 10% de las personas²⁰⁵. Aunque la neuronavegación no es imprescindible, y se suele reservar para reintervenciones, puede ser muy útil para confirmar la identificación de puntos de referencia anatómicos clave en pacientes con senos planos y conchales. Durante la cirugía se hace frecuente y abundante irrigación con suero salino para eliminar sangre y fragmentos de hueso del campo quirúrgico, y para limpiar la óptica y mantener una correcta visión.

Fase selar

En la fase selar la operación se convierte en una técnica de dos cirujanos y a tres o cuatro manos, para que se pueda realizar microdissección bimanual. Como el suelo de la silla suele estar expandido y adelgazado por el efecto masa del adenoma de hipófisis, generalmente se puede

levantar fácilmente con un disector o una pinza Kerrison. Si el hueso es más grueso se debe adelgazar con un motor de alta velocidad y fresa de diamante, para posteriormente eliminarlo con pinza Kerrison.

La exposición ósea debe incluir la visualización al menos parcialmente de los cuatro senos venosos que rodean la dura madre hipofisaria (senos intercavernosos superior e inferior, y ambos senos cavernosos). Se puede utilizar el micro-Doppler para identificar las arterias carótidas internas y planificar una zona segura en la que haremos la apertura dural, que habitualmente se hace con un microbisturí retráctil, asegurándonos de que hemos seccionado las dos capas de la dura madre.

Después de la apertura dural, con un gancho de nervio o un microdisector se identifica un plano extraglandular o extracapsular alrededor de la circunferencia de la apertura dural. Tras la exposición del tumor y/o la glándula, la lesión se extirpa con técnica microquirúrgica y de microdissección, como la que haríamos con una cirugía abierta. Hay que prestar especial atención a la localización de la glándula hipofisaria para evitar su lesión; para ello es imprescindible un cuidadoso estudio de las imágenes de resonancia magnética, especialmente en el plano coronal.

Para microadenomas y pequeños macroadenomas intraselares, se usan habitualmente curetas anguladas, microtijeras y microdisectores para desarrollar un plano extracapsular alrededor del tumor antes de extirparlo.

Para tumores de mayor tamaño conviene hacer inicialmente un vaciamiento intratumoral (*debulking*) con la ayuda de dos aspiradores o con un aspirador ultrasónico, para así a continuación poder disecar y manejar la cápsula más fácilmente, comenzando a liberar el tumor por su parte inferior a lo largo del suelo de la silla, luego lateralmente, y finalmente en la zona superior. La eliminación de la parte superior del macroadenoma antes de las laterales e inferiores puede producir un prolapso del diafragma selar y aracnoides en el campo quirúrgico, dificultando la visualización y el trabajo para la resección tumoral, por eso la porción superior es la última que debemos trabajar. Tras extirpar la parte superior, la aracnoides puede descender al campo de visión y debe ser manipulada cuidadosamente y protegida con una linterna de algodón, evitando así la succión directa sobre la aracnoides para evitar fugas de LCR. El sangrado del seno cavernoso o de los senos intercavernosos puede aparecer durante la cirugía, especialmente después de la extirpación del tumor, y se controla con relativa facilidad aplicando espumas hemostáticas enriquecidas con trombina (FloSeal®). Se puede utilizar un endoscopio angulado de 30 o 45 grados para revisar ambos senos cavernosos y superiormente para evaluar el posible tumor residual.

En casos de macroadenomas con extensa expansión supraselar, el tumor a menudo descenderá espontáneamente por efecto de la gravedad, permitiendo así su extirpación. En caso contrario, puede ayudar a ello la realización de alguna breve maniobra de Valsalva, o puede requerir la realización de un abordaje ampliado superiormente, siendo necesario resecar el hueso del tubérculo selar y parte del planum esfenoidal.

Reconstrucción y cierre

Una vez que se completa la resección del tumor, hay que realizar la reconstrucción del defecto de la base del cráneo. Existen múltiples métodos reconstructivos, incluida la convencional con injertos autólogos o artificiales, tallado y rotación de un colgajo pediculado vascularizado y técnicas multicapa de cierre utilizando sustitutos duros. Se pueden dividir en cuatro grupos principales:

- a. Colgajo pediculado nasoseptal de Hadad-Bassagasteguy²¹⁶: se trata de un colgajo pediculado de mucosa, vascularizado y por tanto vital, que se obtiene del tabique y suelo nasales. Está irrigado por la arteria septal posterior y al tratarse de un tejido completamente vivo es el que ofrece mejores resultados de cierre, aunque su obtención supone dejar una gran parte del tabique nasal desprovista de mucosa, con lo que estos pacientes tienden a padecer más complicaciones locales, como costras, sinequias y perforaciones de tabique nasal.

Existen otros tipos de colgajos pediculados, que se reservan para casos de reintervenciones o cuando no se puede obtener el nasoseptal. El segundo colgajo pediculado que con mayor frecuencia se utiliza es el de cornete inferior y el de pared lateral.

- b. Colgajo de rescate (*rescue flap*): en este caso se marca en la mucosa el colgajo pediculado nasoseptal, pero sólo se despega la parte más medial, para poder realizar la septostomía posterior sin lesionar la mucosa, y en caso de que al final de la cirugía se necesite un colgajo pediculado, lo obtendríamos después de resecar el adenoma, siguiendo el dibujo que hicimos en la mucosa al principio de la intervención^{219,220}.
- c. Colgajos libres: habitualmente se obtienen del cornete medio derecho, y aunque tienden a reepitelizar de forma efectiva, no son útiles ante fístulas de LCR de alto flujo^{221,222}.
- d. Sustitutos duros: se trata de láminas sintéticas cuyo componente fundamental es el colágeno. Existen diferentes dimensiones, consistencias, grosores y texturas, en función de la marca del producto.
- e. Injertos autólogos¹⁹⁷: son injertos realizados con tejido obtenido de otra zona del paciente, además de los citados de mucosa.

- › Grasa: de la región paraumbilical o del muslo se obtiene la cantidad de tejido adiposo que sea necesaria, tiene volumen tridimensional, y se coloca en el lecho quirúrgico con los objetivos de reducir el espacio muerto tras la resección de adenomas voluminosos, y para reducir lo más posible el flujo de LCR, previo a la colocación de otros tejidos de cierre, habitualmente mucosa.
- › Fascia lata: se obtiene de la porción fibrosa del músculo tensor de la fascia lata, y se trata de un injerto plano y resistente aunque con poco volumen. Es una alternativa a la grasa cuando no se necesita rellenar mucho espacio muerto, y dada su alta resistencia, suele utilizarse con más asiduidad para la reconstrucción después de cirugías de tumores intradurales como meningiomas o craneofaringiomas.

f. Sellantes: son la última capa de la reconstrucción. Por un lado sirven para fijar los injertos que hayamos colocado, permitiendo que no migren en las primeras semanas postcirugía mientras se encuentran en fase de cicatrización, y además, en teoría sirven para sellar completamente el cierre cubriendo pequeños poros que pudieran existir. Habitualmente se aplican en spray pulverizado, que permite cubrir toda la superficie de la reconstrucción.

Para medir la gravedad de la fístula de LCR intraoperatoria se utiliza la clasificación descrita por Esposito y cols (tabla 12)²²³. Esta clasificación ayudará a estratificar el nivel de riesgo de fístula postoperatoria, y así se adecuará la reconstrucción al riesgo de cada caso.

Tabla 12. Graduación de la intensidad de la fuga de LCR intraoperatoriamente²²³.

Grado	Descripción de la fístula
0	Ausencia, confirmada con Valsalva
1	Escasa salida de LCR, confirmada con Valsalva, sin defecto diafragmático, o mínimo defecto
2	Moderada salida de LCR, con evidente defecto diafragmático
3	Abundante salida de LCR, típicamente creado intencionadamente por el cirujano para extirpar lesiones con gran crecimiento supraselar, o porque la lesión ha roto el diafragma

Utilizando esta escala se ha intentado protocolizar la técnica de reconstrucción tras una cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo. Una reciente publicación de 2019 de Conger²²⁴ que recoge los datos sobre el cierre de 509 pacientes, protocoliza la reconstrucción de la base del cráneo (tabla 13) a partir de la graduación de la fístula de LCR de Esposito²²³:

Tabla 13. Pasos quirúrgicos en la reparación de la base craneal tras una cirugía en la que ha existido fístula de LCR intraoperatoria²²⁴.

Grado de fístula	Pasos en la reconstrucción
Grado 0	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grasa intraselar si hay mucho espacio muerto 2. Matriz de colágeno onlay 3. Reposición de mucosa del seno esfenoidal 4. Segunda matriz de colágeno y sellante
Grado 1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grasa intraselar si hay mucho espacio muerto 2. Matriz de colágeno onlay 3. Hueso o soporte similar (intraselar, extradural) 4. Reposición de mucosa del seno esfenoidal 5. Segunda matriz de colágeno y sellante 6. Merocel® uni o bilateral (si 3 no es posible)
Grado 2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grasa intraselar 2. Matriz de colágeno onlay 3. Hueso o soporte similar (intraselar, extradural) 4. Reposición de mucosa del seno esfenoidal 5. Grasa en seno esfenoidal 6. Segunda matriz de colágeno y sellante 7. Merocel® uni o bilateral (si 3 no es posible)
Grado 3	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grasa intraselar, supraselar, clival 2. Matriz de colágeno onlay 3. Hueso o soporte similar (intraselar, extradural) 4. Colgajo pediculado nasoseptal 5. Grasa en cubriendo colgajo pediculado 6. Segunda matriz de colágeno y sellante 7. Merocel® bilateral

Los grados de fuga de LCR son los correspondientes a la clasificación de Esposito²²³, explicados en la tabla 12.

Aunque en los primeros años de expansión de la endoscopia endonasal se utilizaban con mucha frecuencia, la implantación de drenajes lumbares o ventriculares como complemento a la reconstrucción en casos de adenomas de hipófisis es hoy en día poco habitual. Los pocos casos en que podría plantearse su utilización serían aquellos previamente operados con dificultad para conseguir un cierre fiable, o para casos de reintervención por fístula de LCR^{198,225,226}.

Tras la reconstrucción se realiza una irrigación suave y hemostasia. La hemostasia nasal y del seno esfenoidal se logra usando cauterización y esponjas absorbibles de celulosa. La mucosa que rodea a la entrada esfenoidal, especialmente en la ubicación de la arteria esfenopalatina debe ser

inspeccionada cuidadosamente para descartar cualquier sangrado y se cauteriza cualquier zona sospechosa, preferentemente con coagulación bipolar. El tabique nasal también se debe inspeccionar para detectar cualquier sangrado, y los cornetes medios no extirpados se medializan para aproximarlos a su posición natural. El taponamiento nasal no se utiliza de forma rutinaria pero se puede colocar si existe sangrado difuso o si ha sido necesario realizar una reconstrucción compleja con grasa y un colgajo pediculado. Este taponamiento se puede hacer con una sonda con balón hinchable, o con tapones expandibles tipo Merocel®. Habitualmente se coloca una lámina de silicona (Silastic®) en cada fosa nasal con el objetivo de impedir que se formen sinequias dentro de cada fosa. Se fijan al tabique nasal con suturas, y se retiran a las dos semanas de la intervención.

4.4.4. Complicaciones

A pesar de la naturaleza mínimamente invasiva del abordaje transesfenoidal a la silla turca, pueden aparecer complicaciones durante cualquier fase del procedimiento, y se pueden clasificar en función de la zona donde se producen¹⁹¹:

- Cavidad nasal (durante el abordaje): deformidad en silla de montar, anosmia, fractura orbitaria, lesión de la placa cribiforme con fístula de LCR, y hemorragia de la arteria esfenopalatina o sus ramas.
- Complicaciones en el seno esfenoidal: sinusitis, mucocoele y lesión del nervio óptico o de la arteria carótida interna por fractura del cuerpo esfenoidal o por daño directo.
- Complicaciones asociadas con la resección tumoral y la fase selar: fístula de LCR, hipopituitarismo, diabetes insípida, meningitis, hematoma postoperatorio, lesión de arteria carótida u otra lesión vascular, lesión del nervio óptico, oftalmoplejia, hemorragia subaracnoidea, vasoespasmo y neumoencéfalo a tensión.

Tanto en series microquirúrgicas como endoscópicas, las complicaciones más frecuentes son las fístulas de LCR, meningitis y sinusitis^{191,227}, aunque todos los estudios apuntan a que la incidencia de las mismas es menor en el grupo de la cirugía endoscópica^{178,191,205,227}. En la tabla 14 se muestra la incidencia de las complicaciones más frecuentes en algunas series endoscópicas y microquirúrgicas⁵.

Tabla 14. Comparativa de las complicaciones más frecuentes en distintas series publicadas tanto de microcirugía como de cirugía endoscópica.

Variable	Zada ²²⁸	Ciric ¹⁷⁸	Sample ²²⁹	Cappabianca ²³⁰	Frank ²⁰¹	Paluzzi ⁵
Abordaje	Micro	Micro	Micro	Endo	Endo	Endo
Número de casos	100	>500	105	233	418	555
Sinusitis	s/d	3,6	s/d	2,1	0	0,8
Epistaxis	s/d	0,4	0,9	1,7	0,7	1
Perforación tabique	0	3,3	1,9	s/d	0	0
Fístula LCR	3	1,5	1,9	2,1	1,2	5
Meningitis	2	0,5	s/d	0,4	0,4	0,9
Hematoma	1	0,8	s/d	1,2	0,4	1,1
Lesión ACI	1	0,4	s/d	0,4	0	0,3
DI permanente	8	7,6	0,9	3,1	1,4	2,5
Hipopituitarismo	6	7,2	s/d	14,5	3,1	3,1
Pérdida visual	s/d	0,5	0,9	s/d	0,4	0
Oftalmoplejia	s/d	0,4	0,9	0,4	0	0,6
Mortalidad	0	0,2	0,9	0,4	0	0,2

DI: diabetes insípida. ACI: arteria carótida interna. S/d: sin datos. Micro: microcirugía. Endo: endoscopia.

4.4.5. Cuidados postoperatorios y seguimiento

Después de realizarse un procedimiento endoscópico transesfenoidal los pacientes suelen permanecer 24 horas en una unidad de reanimación para vigilar muy de cerca la posible aparición de empeoramiento visual, epistaxis, deterioro neurológico o complicaciones hormonales, especialmente diabetes insípida. La mayoría de los pacientes son dados de alta 3 días después de la cirugía. En pacientes con la sospecha de hipocortisolemia, este déficit debe ser reemplazado adecuadamente, aunque en algunos centros se opta por utilizar hidroaltesona sistemáticamente y retirarla unas semanas después de la intervención si se confirma que no es necesario tratamiento sustitutivo²⁰⁵.

Respecto al riesgo de fístula de LCR, se suele recomendar evitar esfuerzos y maniobras de Valsalva en las primeras semanas. Es conveniente insistir en la necesidad de realizar lavados de las fosas nasales con suero fisiológico para realizar una adecuada limpieza nasal y prevenir la aparición de costras nasales y sinusitis.

4.5. Guías de actuación ante el paciente con AHNF

En julio de 2016, el Congress of Neurological Surgeons (CNS) publicó las guías de manejo de los AHNF que se mantienen vigentes en la actualidad. Dichas guías se elaboraron tras un trabajo de revisión de la evidencia científica existente sobre el tema a través de las publicaciones científicas existentes²³¹. Estas guías se agrupan en 7 puntos:

1. Manejo primario del AHNF¹³⁵.

- La cirugía es el tratamiento más recomendable ante un paciente con un AHNF sintomático (nivel de evidencia III), por delante de las opciones de vigilancia, radioterapia o tratamiento médico.

2. Pruebas de imagen preoperatorias¹²⁰.

- Se recomienda realizar RM de alto campo (nivel de evidencia II) para el estudio preoperatorio de los adenomas no funcionantes, que se puede complementar con TAC (nivel de evidencia III).
- Aunque hay resultados prometedores, no se puede recomendar la utilización de PET, espectroscopia o SPECT (nivel de evidencia III).

3. Evaluación endocrinológica prequirúrgica¹¹³.

- Estudio preoperatorio para déficits hormonales preoperatorios (nivel de evidencia II).
- Análisis rutinario de prolactina e IGF-1, para descartar hipersecreción, aunque no haya sospecha clínica (nivel de evidencia II y III respectivamente).
- Tratamiento sustitutivo para la insuficiencia adrenal secundaria e hipotiroidismo secundario significativo (nivel de evidencia II).

4. Evaluación oftalmológica prequirúrgica¹¹².

- Se recomienda realizar estudio de agudeza visual, campimetría y OCT (nivel de evidencia III).
- Si no se puede realizar una campimetría fiable, se debe valorar la realización de potenciales evocados visuales (nivel de evidencia III).
- Se debe informar a los pacientes de edad avanzada y afectación visual de más de 4 meses de evolución que sus probabilidades de mejoría visual son escasas (nivel de evidencia III).

5. Técnica quirúrgica y tecnología²³².

- Se recomienda tratamiento quirúrgico transesfenoidal tanto con técnica microquirúrgica como endoscópica (nivel de evidencia III).
- Se aconseja visualización endoscópica tras cirugía microscópica para valorar la existencia de restos tumorales (nivel de evidencia III).
- La cirugía transesfenoidal es eficaz y segura en personas ancianas (nivel de evidencia III).
- Se recomienda realizar una amplia exposición ósea en la región esfenoidal y selar, porque contribuye a mejorar el grado de resección (nivel de evidencia III).
- Para adenomas invasivos con expansión significativa a nivel selar, frontal o temporal, se recomienda la combinación de abordajes transesfenoidal y transcraneal (nivel de evidencia III).
- El uso de la RM intraoperatoria parece mejorar el grado de resección, pero no es útil para valorar la existencia de tumor residual (nivel de evidencia III).
- No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de neuronavegación, drenaje lumbar preoperatorio para prevenir la aparición de fístulas de LCR ni un tipo de cierre dural específico para prevenir la fístula de LCR.

6. Manejo del paciente con tumor residual o recidiva¹⁶⁴.

- Se recomienda radiocirugía (una dosis de ≥ 12 Gy) o radioterapia (dosis fraccionadas de 45 a 54 Gy) para disminuir el riesgo de progresión tumoral (nivel de evidencia II).
- Se recomienda reintervención quirúrgica para AHNF residual o recidivante que sea sintomático (nivel de evidencia III).

7. Seguimiento postoperatorio²³³.

- El control radiológico debe hacerse con RM, realizándose la primera a partir de los 3-4 meses, necesitando controles menos frecuentes aquellos pacientes en los que se haya logrado realizar una resección completa (nivel de evidencia III).
- Se debe hacer un estudio completo de la función hipofisaria después de recibir radioterapia o de realizarse tratamiento quirúrgico (nivel de evidencia III).
- Se debe hacer un estudio de la función adrenal a las 2 semanas, 6 semanas y 12 meses tras el tratamiento (nivel de evidencia III).

- Si la función hipofisaria es normal, no son necesarios más controles endocrinológicos a partir de los 12 meses post-tratamiento (nivel de evidencia III).
- Se recomienda realizar seguimiento oftalmológico postoperatorio con estudio de agudeza visual y campimetría, aunque sin determinar momento del seguimiento ni duración del mismo (nivel de evidencia III).

CAPÍTULO II

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



1. HIPÓTESIS

Existe una gran variabilidad entre los factores preoperatorios que se han identificado como predictivos de la resección de adenomas de hipófisis. Esta inconsistencia en los resultados es debida a varios factores:

- Mediciones imprecisas de los volúmenes tumorales.
- Series heterogéneas de casos: inclusión de anatomías patológicas diferentes, pacientes operados por distintos cirujanos con distintos niveles de experiencia e incluso mediante técnicas quirúrgicas diferentes.
- Ausencia de información en muchas series acerca de datos que en otros trabajos resultaron estadísticamente significativos.
- Muy pocas series muestran los grados de Knosp para la invasión del seno cavernoso, que es el dato que más frecuentemente se ha identificado como factor implicado en la resección tumoral.

Ante estos datos, se realizó el siguiente planteamiento:

- Estudiar una serie homogénea: sólo pacientes con el diagnóstico de AHNF, operados todos por el mismo cirujano y con la misma técnica quirúrgica.
- Medir con precisión los volúmenes tumorales pre y postoperatorios.
- Incluir todas las variables que hayan resultado positivas en estudios previos, más aquellas que consideramos que podían influir en las probabilidades de realizar una RC.
- Detallar los resultados para cada uno de los grados de Knosp.

De este modo, se podría:

- Realizar una predicción preoperatoria de las probabilidades de llevar a cabo una resección tumoral completa, pudiendo así obtener una información pronóstica de gran interés para el paciente, y que incluso puede hacer replantear cuál es el mejor tratamiento para cada caso concreto, en función de las probabilidades de realizar una resección quirúrgica exitosa.

- Poder mejorar el funcionamiento, calidad asistencial y rendimiento de la Unidad de Base de Cráneo.
- Aportar datos de investigación propia relevantes desde el punto de vista médico, y publicarlos en revistas médicas nacionales e internacionales.

Por tanto, se planteó la siguiente hipótesis: el análisis de una serie homogénea de adenomas de hipófisis no funcionantes mediante un análisis volumétrico preciso, permitirá identificar los factores predictivos de resección completa.

2. OBJETIVOS

Para la realización de esta tesis se ha definido un objetivo principal y varios objetivos secundarios:

2.1. Objetivo principal

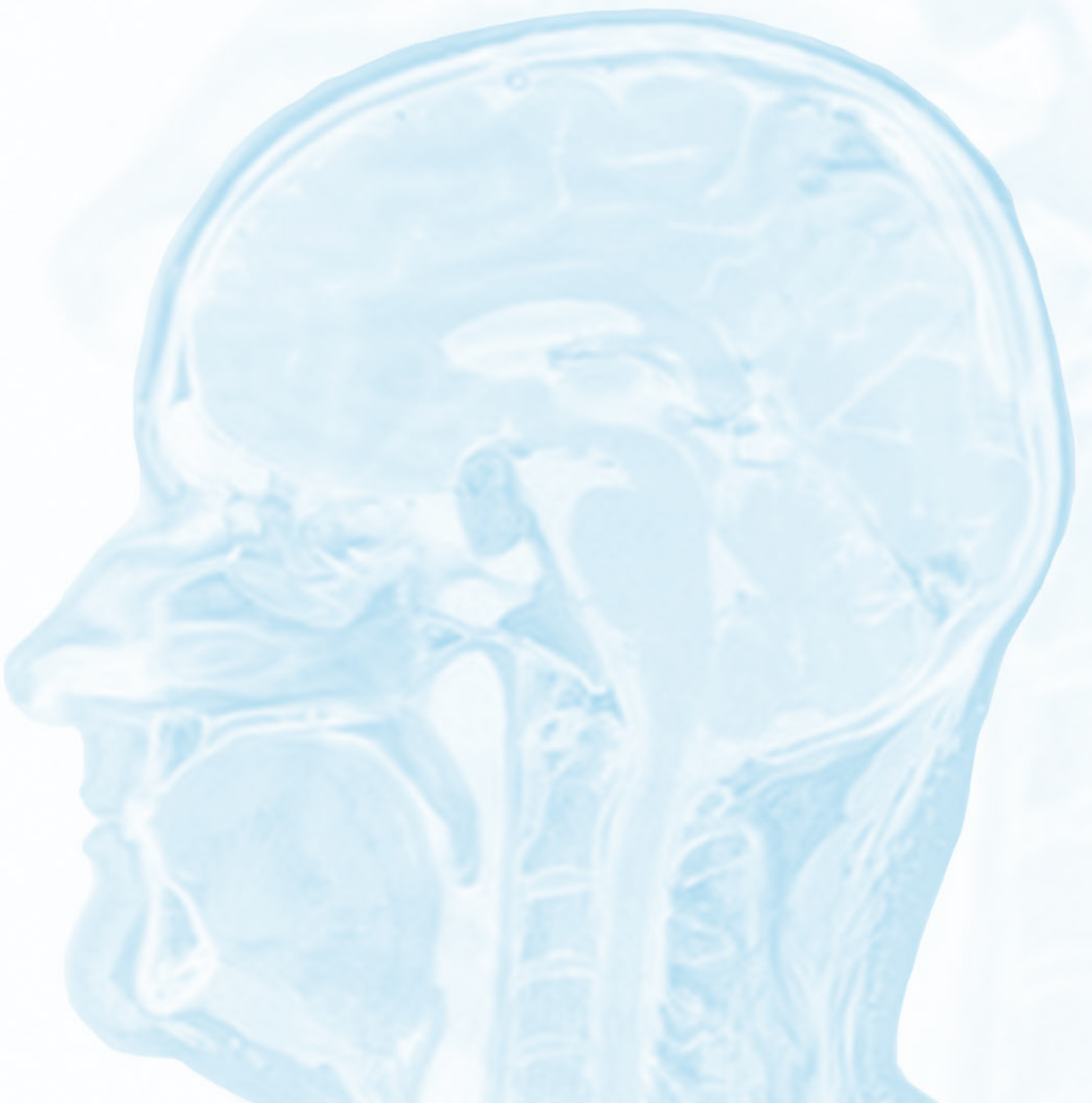
Identificar los factores predictivos de resección tumoral completa basándonos en los datos radiológicos preoperatorios.

2.2. Objetivos secundarios

- Validación externa de la escala TRANSSPHER y modificación de la misma adaptada a las peculiaridades de nuestro medio.
- Analizar la evolución radiológica del tallo hipofisario y glándula como predictores de la función hipofisaria tras la cirugía.
- Estudiar los efectos de la cirugía sobre la función hipofisaria.
- Valorar la respuesta oftalmológica al tratamiento quirúrgico de AHNF.
- Analizar las complicaciones del abordaje endoscópico endonasal en AHNF.
- Influencia de la curva de aprendizaje en los resultados obtenidos.

CAPÍTULO III

MATERIAL Y MÉTODOS



1. METODOLOGÍA

Se analizó una serie de casos de 100 cirugías de AHNF, intervenidos de forma consecutiva mediante EET desde 2005 hasta la 2019. De ellos, los 14 últimos casos (desde febrero de 2018) fueron analizados prospectivamente y 86 retrospectivamente; todos fueron operados por el mismo equipo quirúrgico, siguiendo las mismas indicaciones, y empleando el mismo procedimiento y protocolo en todos ellos. Se compararon una serie de variables antes y después de la cirugía, y se recogieron los datos concernientes al procedimiento quirúrgico. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para el procedimiento quirúrgico y para la utilización de sus datos e imágenes con fines docentes y científicos. Los procedimientos llevados a cabo en el estudio están de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki y han sido revisados y aprobados por el Comité de Ética del Hospital Universitario La Paz (versión 1,1, código HULP PI-3922). El estudio se adhiere al protocolo STROBE para estudios de cohortes²³⁴.

La decisión del tratamiento a realizar en cada adenoma hipofisario fue consensuada por el Comité de Patología Hipofisaria y de la Región Sellar desde el año 2016, momento en que fue creado. Dicho Comité está formado por neurocirujanos, otorrinolaringólogos, endocrinólogos, radiólogos, oftalmólogos y oncólogos radioterapeutas. Ante la sospecha de un adenoma hipofisario no funcionante, la indicación de cirugía se realizó si el paciente cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sintomatología neurológica.
- Adenomas que contactaban con la vía óptica.
- Adenomas en los que tras decidirse un tratamiento expectante, se observó crecimiento tumoral durante el seguimiento.

2. DATOS ADMINISTRATIVOS

Todos los pacientes fueron intervenidos en el Hospital Universitario La Paz, de Madrid. Se trata de un hospital terciario de titularidad pública, que dispone de 1.328 camas, y atiende a una población de 525.000 habitantes. Además de esta zona sanitaria, hay que añadir al área de atención del Hospital Infanta Sofía, de San Sebastián de los Reyes, que atiende a una población de 325.000 habitantes, ya que este centro carece de servicio de neurocirugía. Asimismo, dentro de la posibilidad de la libre elección de centro y médico, también acudieron al Hospital La Paz pacientes procedentes de otros hospitales. De los 100 pacientes incluidos, 42 procedían del propio Hospital La Paz, 22 del Hospital Infanta Sofía, 9 del Hospital Ramón y Cajal, 5 del Hospital Universitario de Móstoles, 5 del Hospital Infanta Leonor y 17 de otros centros. La mayoría de ellos procedían de los servicios de Endocrinología de estos hospitales.

Desde el año 2005 hasta marzo de 2019, en el Hospital La Paz se realizaron 362 procedimientos de cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo. De ellas, en 261 casos el diagnóstico de la patología a tratar fue adenoma de hipófisis, siendo 172 adenomas no funcionantes (figura 26).

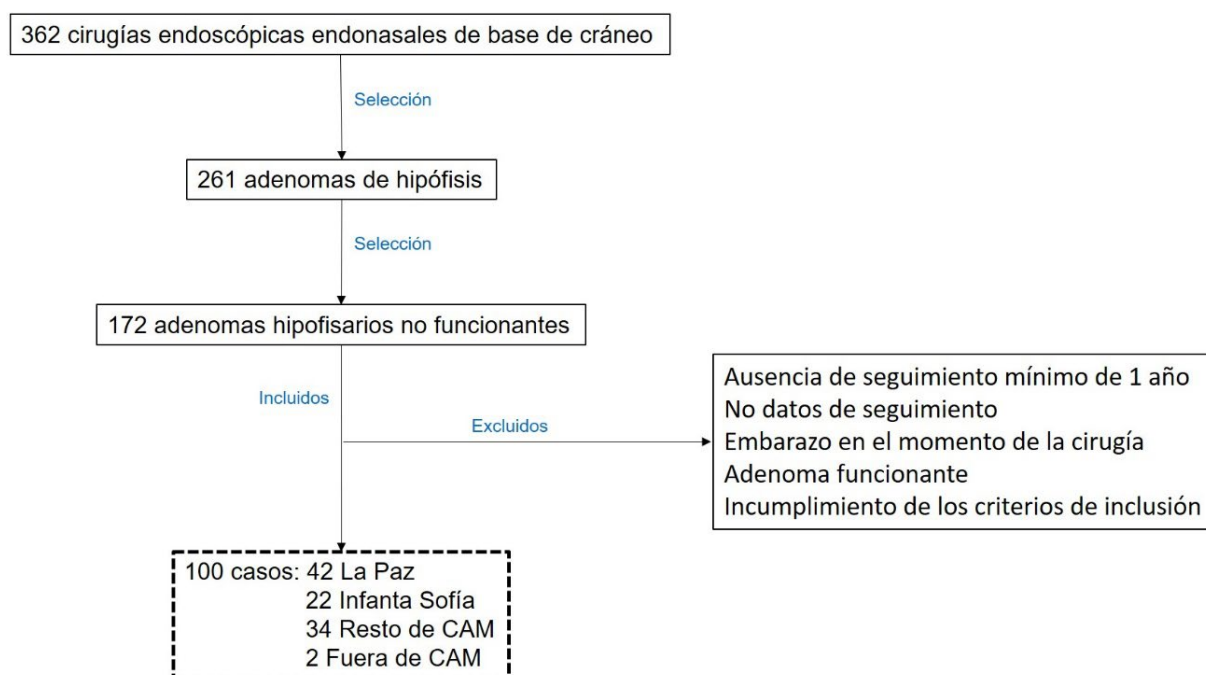


Figura 26. Distribución de las cirugías realizadas y lugar de procedencia de los pacientes. CAM: Comunidad Autónoma de Madrid.

3. POBLACIÓN DIANA

La población diana era todo individuo sometido a EET con el diagnóstico final de adenoma hipofisario, siendo la población elegible todo sujeto perteneciente a la población diana que cumplía los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con el diagnóstico de adenoma hipofisario no funcionante.
- Ausencia de clínica de hiperfunción hormonal hipofisaria.
- Pacientes cuya indicación de cirugía se realizó en base a los criterios establecidos.
- Pacientes mayores de edad (≥ 18 años).

3.2. Criterios de exclusión

- Seguimiento inferior a 1 año.
- No datos completos de seguimiento.
- Embarazo en el momento de la cirugía.
- Adenoma funcionante.

4. RECOGIDA DE DATOS

Los datos retrospectivos fueron recogidos de las historias clínicas de los pacientes, obteniéndose de distintas fuentes en función de la fecha en que fueron intervenidos y del hospital de procedencia:

- Procedentes de otros hospitales: se obtuvieron los datos de plataformas digitales propias del Hospital Universitario La Paz (Estación Clínica y HCIS), plataforma de la Comunidad de Madrid (Horus), y plataforma propia del hospital de procedencia (Selene).
- Procedentes de Hospital La Paz:
 - › Antes de julio de 2018: datos recogidos de la historia clínica en papel y de la plataforma digital (Estación Clínica).

En los primeros pacientes cuyas imágenes radiológicas se encontraban en papel, se pudo acceder al formato digital de las mismas a través del servicio de radiodiagnóstico del hospital donde se había realizado la prueba en todos los casos excepto en tres, lo cual obligó a desestimarlos ya que no nos permitía llevar a cabo la medición precisa a través del software específico.
 - › Después de julio de 2018: datos recogidos de la historia clínica en plataformas digitales (Estación Clínica y HCIS).

Los datos prospectivos se fueron recogiendo en tiempo real de las plataformas digitales mencionadas, tanto del hospital La Paz como del hospital de procedencia si fuera el caso. La información de los procedimientos relacionada con Neurocirugía se obtuvo en el momento de realizarse.

Dichos datos se recogieron en la ficha de recolección de datos (Anexo II), que posteriormente se incorporarían la base de datos creada con Microsoft Excel 2019 y posteriormente al paquete estadístico IBM Corp. Released 2017, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp, con el cual finalmente se hizo el estudio estadístico.

5. VARIABLES MEDIDAS Y TÉCNICAS UTILIZADAS

5.1. Epidemiología

Obtenidos de la historia clínica y/o en las entrevistas a los pacientes:

- Sexo.
- Edad.
- Antecedentes personales médicos relevantes y comorbilidades.
- Antecedentes quirúrgicos de cirugía sinusal o hipofisaria.
- Antecedentes de radioterapia hipofisaria.

5.2. Clínica

También se extrajeron de la historia clínica y/o entrevista a los pacientes los datos clínicos más relevantes en el momento del diagnóstico:

- Neurológicos: sintomatología y exploración neurológica completa.
- Hormonales: síntomas y signos relacionados con déficits o excesos hormonales.
- Oftalmológicos: déficits de campo visual, disminución de agudeza visual o alteraciones de la motilidad ocular.

5.3. Estudio endocrinológico

Además de una analítica básica con hemograma, estudio de coagulación y bioquímica completa incluyendo iones en sangre, se valoraba el estado hormonal pre y postoperatorio a los 2 y 12 meses. Se estudiaba la funcionalidad de los ejes hipofisarios a través de los análisis de los niveles plasmáticos de las correspondientes hormonas:

- Eje somatotropo: IGF-1. El diagnóstico bioquímico del déficit de GH presenta grandes dificultades, debido a las diferencias en la secreción endógena de GH, que se asocia con variables fisiológicas como el sexo, la edad, el grado de adiposidad, la ingesta de alimentos, el status nutricional y la actividad física. La presencia de bajos niveles de IGF-1 acompañado de déficit de los otros tres ejes hormonales hipofisarios se suele considerar diagnóstico de déficit de GH. Si no es así, se debe realizar el test de tolerancia a la insulina, que aunque es considerada la prueba gold-estandar, por las incomodidades y contraindicaciones que presenta, se puede sustituir por la prueba de GHRH + arginina, que es la que ha mostrado un mayor valor diagnóstico^{235,236}.
- Eje corticotropo: Cortisol a las 9 a.m. horas. Si el valor no es claramente patológico, ante la sospecha de déficit de ACTH hay que hacer pruebas de estimulación para estudiar la reserva de cortisol; la prueba de tolerancia a la insulina es el gold-estandar, aunque también se emplea con frecuencia el test de Synacthen mediante la administración de ACTH, que es más sencillo y cómodo de realizar²³⁵.
- Eje tirotrópico: TSH, T4. La obtención de estos niveles plasmáticos es suficiente para descartar su déficit.
- Eje gonadotropo: FSH/LH, estradiol (mujeres), testosterona (hombres). En general, se emplea tratamiento sustitutivo en mujeres premenopáusicas y en varones sintomáticos.
- Prolactina: El estudio de niveles plasmáticos basales es suficiente para descartar su exceso o déficit.

5.4. Estudio oftalmológico

Examen oftalmológico preoperatorio, y al mes y 6 meses después de la cirugía, incluyendo una campimetría computarizada SITA 24-2, fondo de ojo, estudio de la motilidad ocular y OCT.

5.5. Estudios de imagen

A todos los pacientes se les realizó una RM simple y tras la administración de gadolinio intravenoso, incluyendo cortes axiales, coronales y sagitales de 2 mm, en máquinas de 1,5 o 3 Teslas. Se compararon las diferentes variables entre los resultados obtenidos preoperatoriamente y el control postquirúrgico realizado a los 6 meses. Se valoraron en ambos estudios:

- Volumen de la lesión: medido en cm^3 con el software SmartBrush® (figura 27). Se trata de una de las aplicaciones modulares de Brainlab y sirve para delimitar tumores de forma sencilla y rápida ya que incorpora un algoritmo que crea de forma instantánea e interactiva volúmenes en 3D. En los 8 primeros casos el estudio volumétrico se hizo con Slicer 3D²³⁷, que es un software gratuito de código abierto que permite el análisis y visualización de imágenes. La precisión y fundamentos de ambas herramientas de software son semejantes. Creemos que este método es el único fiable, ya que medir únicamente la dimensión máxima de la lesión, o utilizar el modelo elipsoide ($A \times B \times C$)/2 puede incurrir en muchos errores, ya que salvo en los adenomas de pequeño tamaño, la mayoría son irregulares, tienen nódulos expansivos y pueden englobar a las arterias carótidas, con lo cual la estimación de volumen es muy inexacta con este método²³⁸.

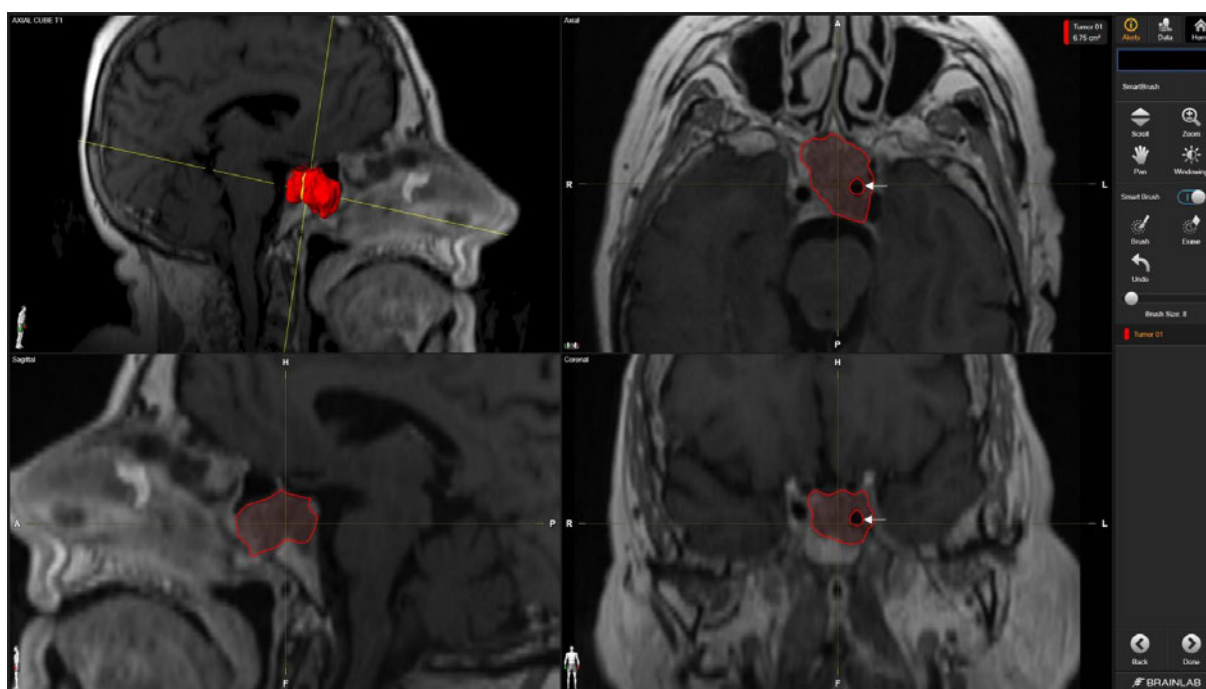


Figura 27. Imágenes de resonancia magnética mostrando el volumen tumoral medido mediante el software Smart-brush (Brainlab)®. Permite dibujar con precisión la silueta del adenoma evitando estructuras incluidas en la lesión, como por ejemplo arterias. Flecha: Arteria carótida interna.

- Grado de resección: calculado porcentualmente entre el volumen tumoral pre y postoperatorio. Se dividió en resección completa (100%), casi-total (>95%), subtotal (70-95%) y parcial (<70%). Además, se realizó una dicotomización en RC y no RC para poder comparar nuestros resultados con los de estudios previos, que es como habitualmente aparece reflejado el GR en las publicaciones científicas existentes.

- Dimensión máxima de la lesión, en cualquiera de las tres proyecciones (figura 28).

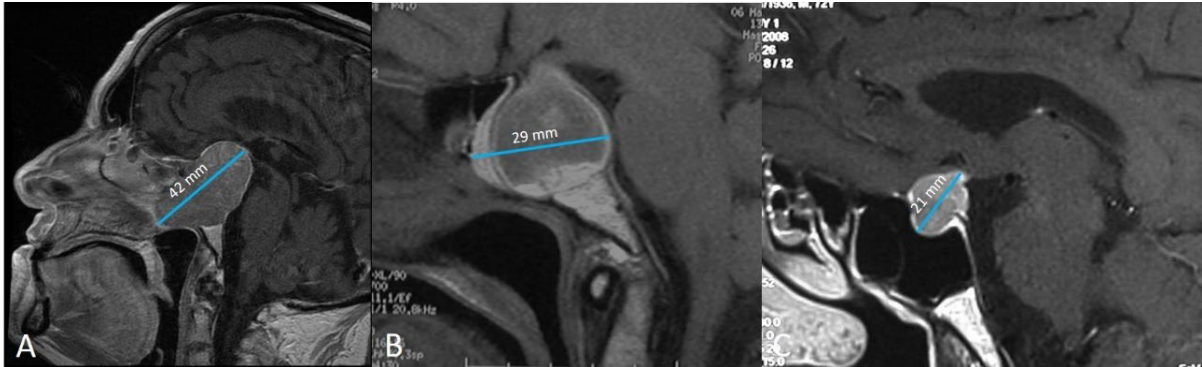


Figura 28. Medición del diámetro tumoral máximo. Lo más frecuente es encontrar ese eje máximo en el plano sagital, ya que el crecimiento lateral del tumor está limitado por los senos cavernosos. A. Gran masa con expansión supraselar que ocupa la totalidad del seno esfenoidal. B. Apoplejía hipofisaria con áreas hemorrágicas y quísticas. C. Pequeño adenoma que comprime la vía óptica.

- Estado del tallo hipofisario y de la hipófisis: centrados, desviados/comprimidos, o no visibles (figura 29). La valoración se realiza en el plano coronal en secuencia T1 con GD.

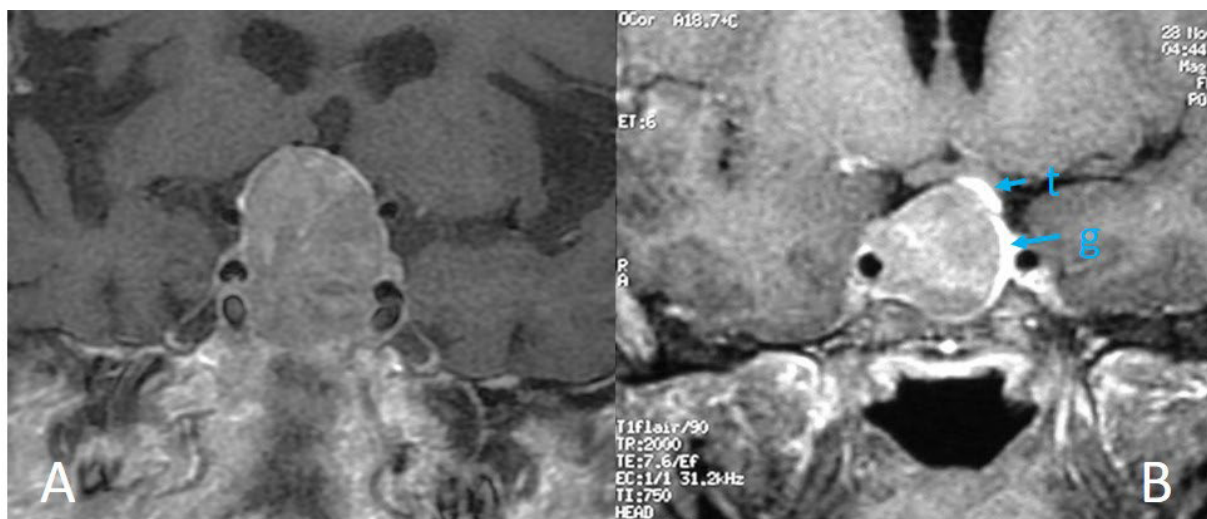


Figura 29. A veces es muy difícil identificar el tallo hipofisario y la glándula cuando existe un adenoma hipofisario. A. En casos de adenomas voluminosos puede resultar imposible verlos en la RM. B. Ejemplo de adenoma que produce desplazamiento de tallo y glándula, aunque ambos son visibles. t: tallo hipofisario. g: glándula hipofisaria.

- Expansión supraselar: cuando el adenoma ascendía por encima del nivel del diafragma selar (figura 30).

- Invasión de clivus: definido por la existencia de infiltración del mismo por debajo del receso clival (figura 30).

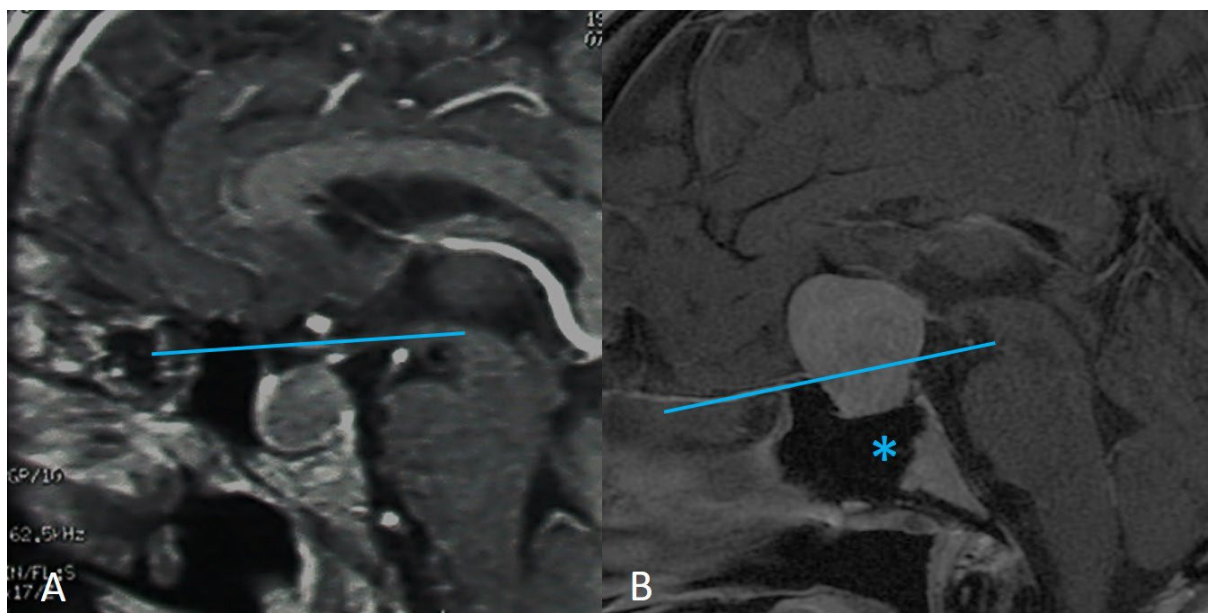


Figura 30. Ejemplos de expansión supraselar e invasión de clivus, en función del patrón de crecimiento tumoral. A. Adenoma con crecimiento infraselar, haciendo desaparecer el receso clival y sin expansión supraselar. B. En este caso se aprecia una importante invasión supraselar, pero conserva el receso clival (asterisco) del seno esfenoidal. La línea azul se encuentra a la altura del diafragma selar, que separa el espacio supra e intraselar.

- Grado de invasión del seno cavernoso mediante la clasificación de Knosp^{27,122} en cortes coronales de RM en la secuencia T1 (figura 31). Hay que tener en cuenta que se trata de una clasificación radiológica que no siempre tiene correlación con los hallazgos intraoperatorios²³⁹, aunque su utilidad en la valoración intraoperatoria está más que contrastada^{4,240,241}. Mide la probabilidad de existir una invasión real del seno cavernoso. Así, en el grado 1 existe invasión en el 1,5% de los casos, en el grado 2 en un 9,9%, en el grado 3 lo invade en un 37,9%, y en el grado 4 el seno está afectado en el 100% de los casos¹²². Se considera como grados altos de Knosp a los grados 3 y 4, que es la agrupación más frecuentemente recogida en la literatura a la hora de comparar diferentes grupos de pacientes. Los diferentes grados han sido explicados con detalle en la sección de Diagnóstico, en la *Introducción*.

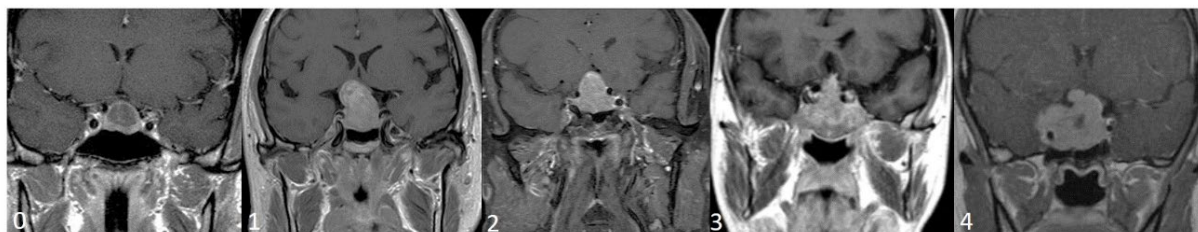


Figura 31. Imágenes de RM de pacientes con AHNF con los diferentes grados de Knosp.

- Tipo de seno esfenoidal (figura 32): los clásicos selar, preselar y conchal se han explicado con detalle en la sección de anatomía correspondiente al seno esfenoidal. Además incluimos el tipo de silla plana (menos de 10 mm de distancia del tubérculo selar al suelo de la silla turca)⁴, y el tumoral (ocupación del seno por adenoma en >50%). Dentro del intento de catalogar el tipo de seno esfenoidal, además de la morfología, hacíamos una valoración subjetiva en favorable/desfavorable, con el objetivo de predecir la dificultad a la hora de hacer el abordaje, especialmente la esfenoidotomía.

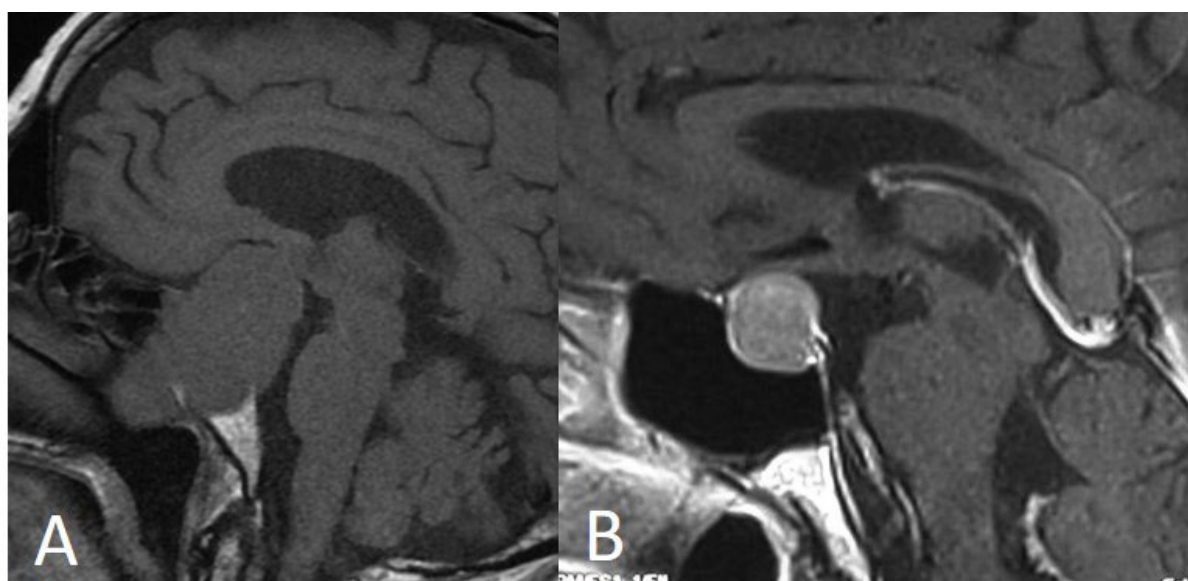


Figura 32. Ejemplos de dos tipos de seno esfenoidal. A. Tipo tumoral: el adenoma ocupa la totalidad del seno esfenoidal y rompe su pared anterior invadiendo parte del etmoides posterior y llegando a las fosas nasales. Es un ejemplo de seno desfavorable por la destrucción de la anatomía ósea normal. B. Seno esfenoidal de tipo selar. Es el ejemplo más característico de seno esfenoidal favorable.

Distancia intercarotídea: medido en el punto de menor distancia entre ambas arterias carótidas internas a nivel del seno cavernoso (figura 33).

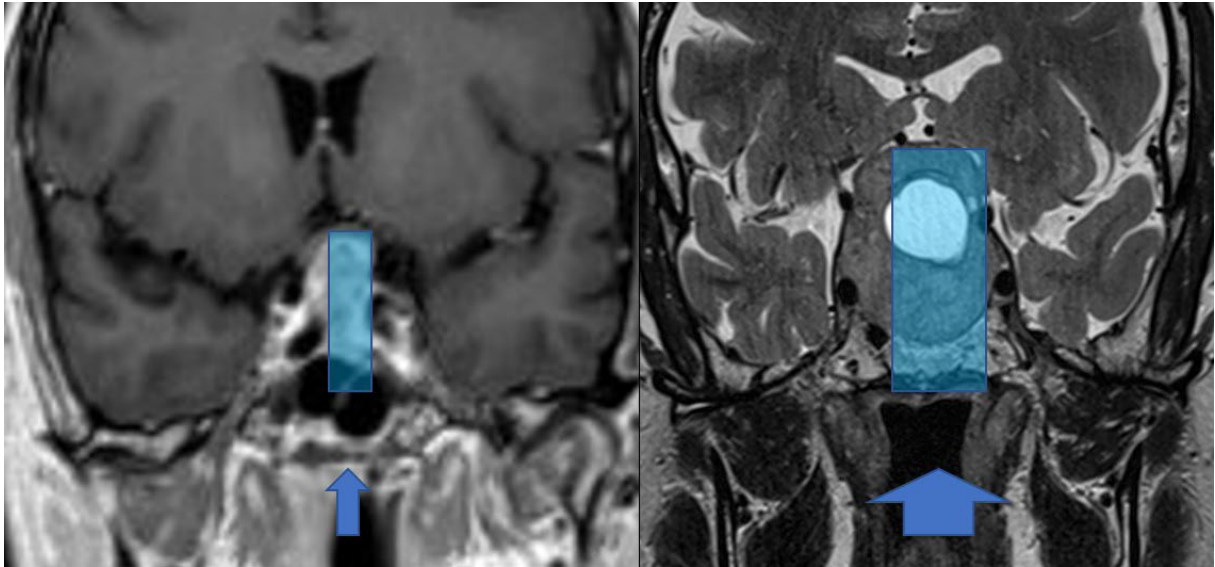


Figura 33. Dos ejemplos donde observamos desde una separación mínima entre las arterias carótidas (izquierda), hasta un caso de una separación de 33 mm. Esta distancia marcará mucho la amplitud del corredor quirúrgico en el que tendremos que trabajar.

- Cintura tumoral: Utilizando la secuencia T1 con Gd en plano coronal, se realizó el cociente entre la dimensión máxima tumoral por encima del diafragma, y su dimensión a la altura del diafragma (figura 34). Cuando existe una cintura muy evidente el adenoma adquiere la morfología de “muñeco de nieve” o de “reloj de arena”. Si no existe esta imagen característica, se le daba el valor de “1”.

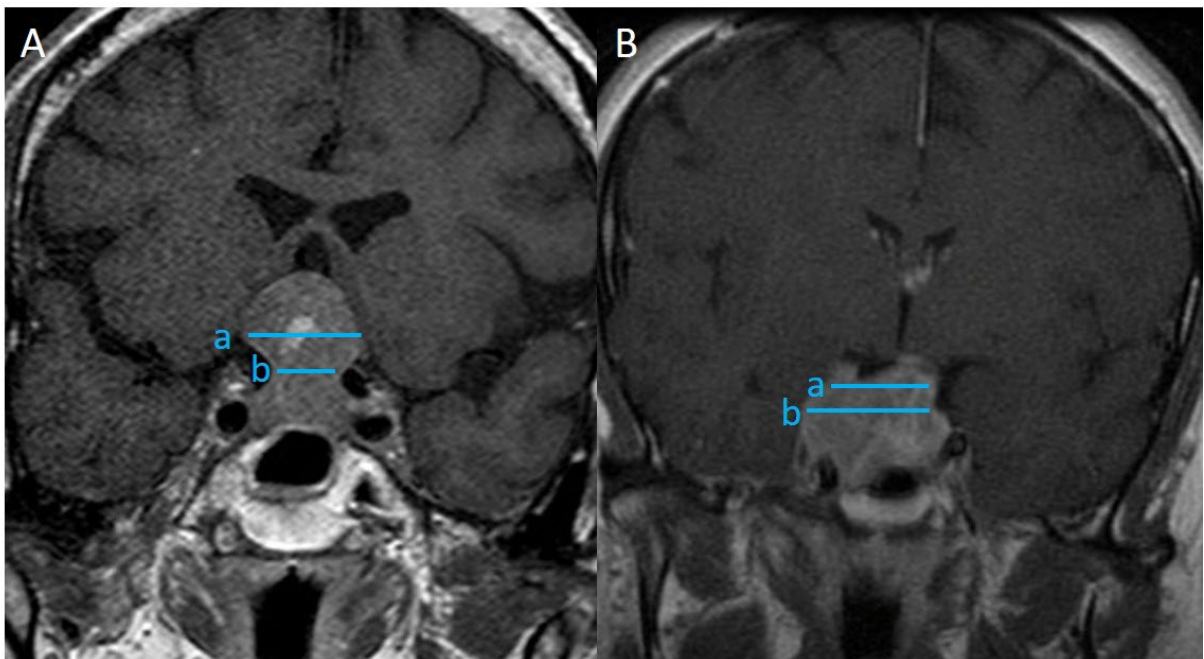


Figura 34. Valoración de la cintura tumoral. A. Imagen característica en muñeco de nieve con cintura tumoral de 1,3 ($a > b$). B. Adenoma de aspecto abigarrado e irregular, con ausencia de cintura tumoral ($a < b$).

- Presencia y porcentaje de hemorragia intratumoral, respecto al volumen total del adenoma (figura 35).



Figura 35. A. TAC craneal de un paciente con clínica aguda compatible con apoplejía hipofisaria, observándose una lesión hemorrágica a nivel selar. B. RM del mismo paciente que la imagen A, confirmándose un macroadenoma hipofisario con áreas de transformación hemorrágica y necrosis. C. Adenoma gigante con apoplejía hipofisaria que se extiende incluso a la porción esfenoidal del tumor. D. Imagen característica en casos de hemorragia en el interior de un adenoma hipofisario, donde se puede observar un nivel líquido-líquido correspondiente a la transformación hemorrágica.

- Señal del adenoma en la secuencia T2 de la RM, en relación con la hipófisis si es visible, o con la sustancia gris del lóbulo temporal si no lo es (figura 36). Se ha incluido esta variable debido a la correlación con la consistencia de los adenomas observada en alguna serie quirúrgica.

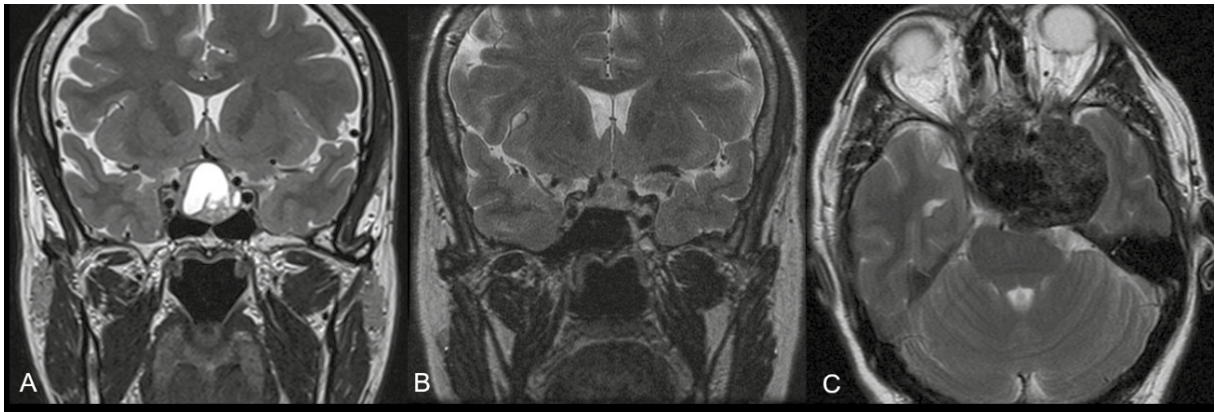


Figura 36. RM de tres diferentes pacientes, mostrando las diferentes señales en T2. A. Hiperintensa. B. Isointensa. C. Hipointensa.

- Presencia de algún nódulo en su patrón de crecimiento, que podría dirigirse hacia los lóbulos frontal o temporal, fosa posterior o tercer ventrículo (figura 37).

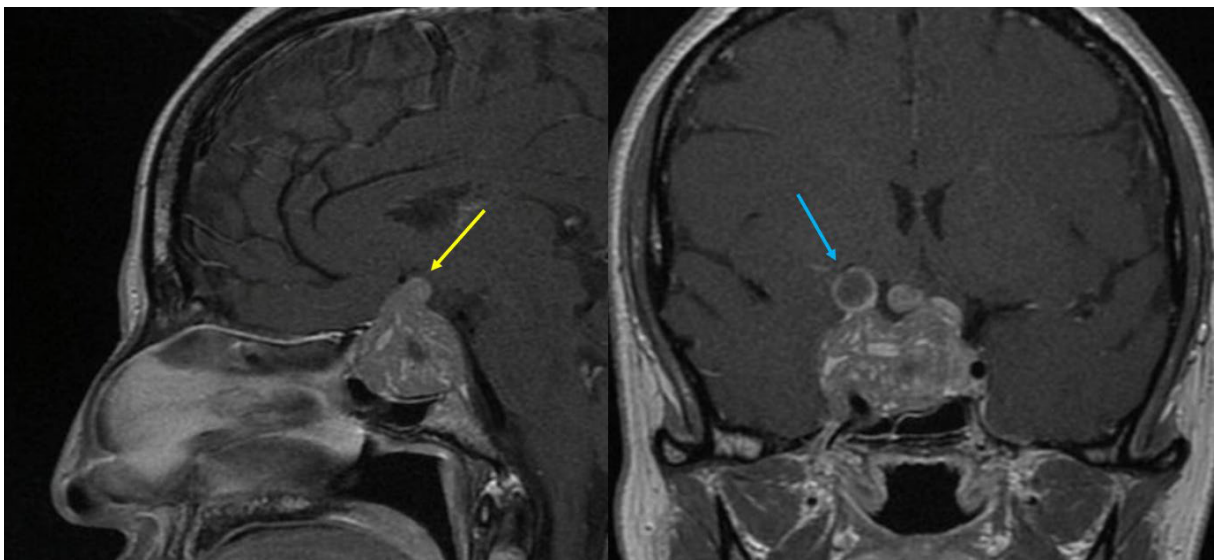


Figura 37. Ejemplo de expansión nodular. Imágenes pertenecientes al mismo paciente, que presenta varios nódulos de crecimiento. Flecha amarilla: nódulo hacia el tercer ventrículo. Flecha azul: nódulo fronto-temporal.

5.6. Protocolo quirúrgico

Se realizó siguiendo estos principios en todos los casos:

- Técnica a tres/cuatro manos realizada por dos cirujanos, habitualmente neurocirujano y otorrinolaringólogo (figura 38A).
- Visión mediante una óptica de 4 mm de diámetro y 18 cm de longitud, con lentes de 0 y 30 grados (Karl Storz Endoscopy, Germany).
- Utilización de neuronavegación en las reintervenciones (Medtronic StealthStation S7, USA).
- Turbinectomía media derecha, amplia esfenoidotomía bilateral y extirpación de 0,5-1 cm del septum nasal posterior.
- Extirpación del hueso selar, incluyendo el hueso sobre senos cavernosos para abordajes expandidos coronales, y tubérculo selar/planum esfenoidal o clivus en los expandidos sagitales, dependiendo de la zona de extensión tumoral.
- Utilización de micro Doppler intraoperatorio para identificar las arterias carótidas y vasos importantes cuando era necesario.

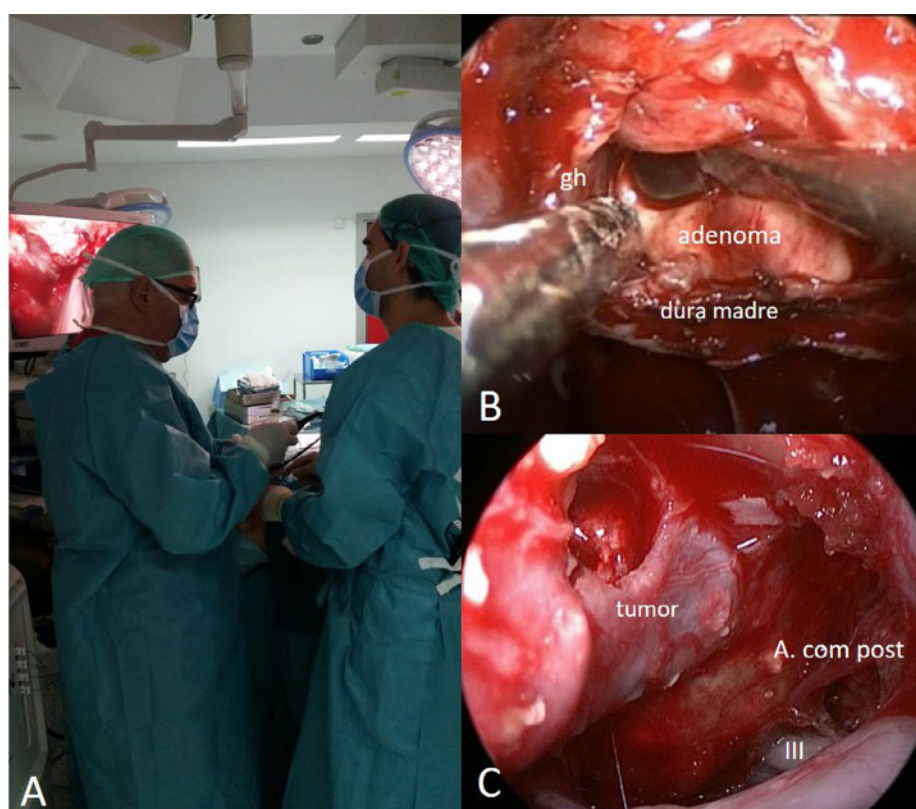


Figura 38. Imágenes intraoperatorias. A. Disposición de los cirujanos durante la fase selar: el ORL se sitúa a la izquierda del neurocirujano, cada uno mirando a la pantalla que tiene enfrente, para evitar posiciones incómodas. B: Proceso de disección a través de la pseudocápsula. C. Ejemplo de hasta donde se puede visualizar con el endoscopio, llegando a poder verse múltiples pares craneales y arterias del polígono de Willis. ORL: otorrinolaringólogo. A. com. post: arteria comunicante posterior, gh: glándula hipofisaria, III: nervio oculomotor común (III par craneal).

- Extirpación tumoral con técnica microendoscópica, realizando la resección a través de la pseudocápsula tumoral cuando era posible por tamaño y consistencia tumoral. En los tumores de mayor tamaño y en aquellos que invadían el seno cavernoso, era necesario realizar previamente un vaciado intratumoral para disminuir el volumen del mismo y permitir una más fácil disección de la lesión (figura 38B, 38C).
- Reconstrucción: Como el principal objetivo de la reconstrucción es eliminar el riesgo de fístula de líquido cefalorraquídeo postoperatoria, se realizaba una planificación preoperatoria acorde al riesgo de salida de LCR intraoperatoria:
 - › Mínimo riesgo: abordaje convencional sin colgajo pediculado.
 - › Riesgo moderado: diseño de colgajo de rescate (*rescue flap*).
 - › Riesgo alto: obtención de colgajo pediculado nasoseptal.

Por tanto, la estrategia de cierre dependía de la previsión preoperatoria de salida de LCR y del grado de salida de LCR observado en el campo quirúrgico de acuerdo con la clasificación de Esposito (tabla 12, en el apartado de *Introducción*), para lo cual se empleó habitualmente el protocolo recogido en la figura 39²⁴².

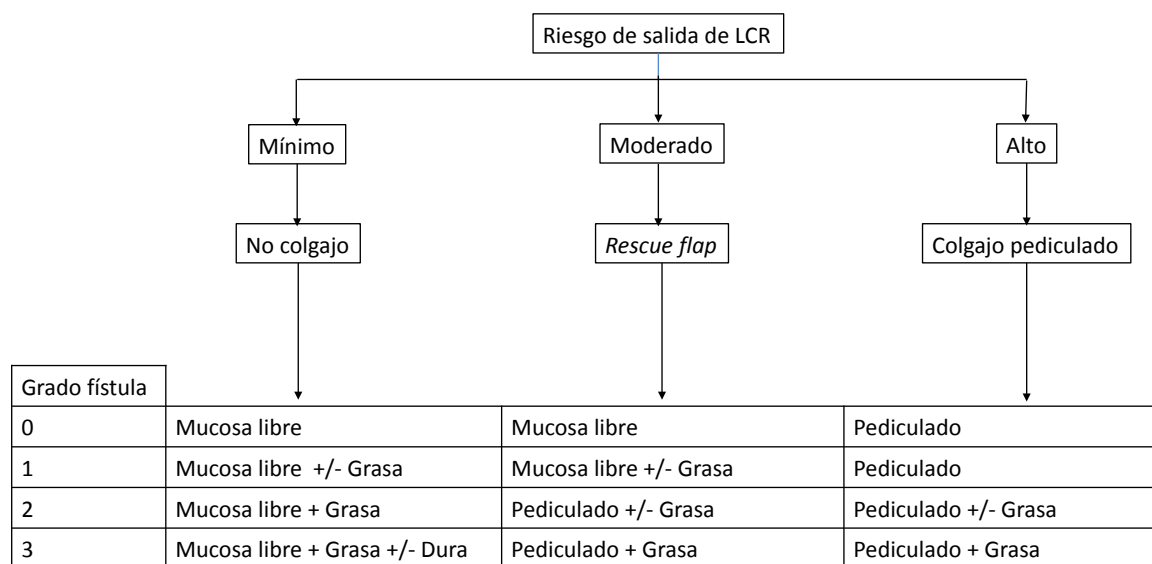


Figura 39. Algoritmo para la reconstrucción de la base craneal tras cirugía de adenomas hipofisarios²⁴².

Resumiendo, se tallaba un colgajo pediculado nasoseptal si se preveía un alto riesgo de salida de LCR intraoperatorio. Si no se había hecho, se reconstruía con mucosa libre de cornete medio \pm grasa y dura madre artificial. Casi siempre se incluyó un sellante pulverizado como última capa de cierre, empleando habitualmente Duraseal® (Confluent Surgical, Waltham, Massachusetts) (figura 40).

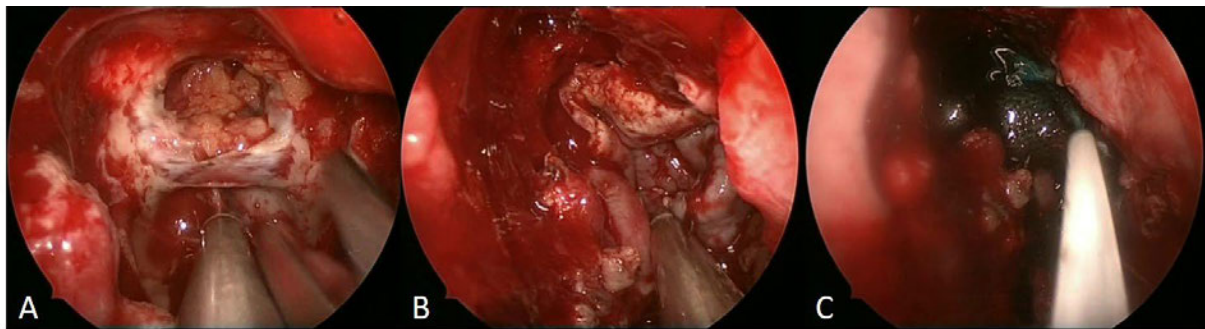


Figura 40. Secuencia de cierre quirúrgico en un caso típico en que se produce salida de LCR intraoperatoriamente. A. Aplicación de grasa intraduralmente, en la cavidad creada por el tumor. B. Colocación del colgajo pediculado naso-septal. C. Aplicación de sellante de fibrina mediante pulverización.

- Colocación de placas de silicona en las fosas nasales para evitar la formación de sinequias (figura 41). Se retiraban a las dos semanas.



Figura 41. Colocación de las láminas de silicona (Silastic®), con las que se disminuye el riesgo de perforación del tabique nasal y de sinequias en las fosas nasales.

- Evitar el taponamiento nasal salvo en casos de alto riesgo de fístula de LCR, en los que se colocaba un balón intranasal o se realizaba un empaquetamiento con Mero-cel®. Se retiraban a las 72 horas.
- Una vez intervenido, el paciente permanecía en la sala de reanimación hasta la mañana siguiente y recibía seguimiento diario por neurocirugía y endocrinología.

Analizamos los siguientes detalles de los procedimientos quirúrgicos: necesidad de realizar un abordaje expandido, salida intraoperatoria de LCR, técnica de reconstrucción de la base craneal (grasa, colgajo pediculado, colgajo libre, sustituto dural, sellante), y utilización de Doppler intraoperatorio. Además se recogió la anatomía patológica siguiendo la clasificación de la OMS de 2007³⁶, que es la que ha estado vigente durante la mayoría de los años en que se operaron los pacientes de esta serie. También se recogió el número de días de estancia en reanimación y en el hospital.

5.7. Complicaciones postquirúrgicas

Se incluyeron en este grupo las complicaciones observadas intraoperatoriamente y en el periodo postoperatorio hasta un mes después de la intervención. Se recogieron las complicaciones puramente neuroquirúrgicas, alteraciones endocrinológicas de nueva aparición y cualquier sintomatología o alteración en la exploración física.

El control postoperatorio se realizaba mediante los datos clínicos, balance hídrico y con analíticas de sangre y orina para el control endocrinológico. No se realizaba de rutina ninguna prueba de imagen postoperatoria, salvo que el paciente presentase cefalea importante, alteraciones visuales, fiebre o alteración del nivel de conciencia, en cuyo caso se realizaba un TAC craneal urgente, y se añadía una RM si el TAC no era suficientemente aclaratorio.

6. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Se recogieron también las complicaciones tardías, además de realizarse los controles de imagen, estudios hormonales y neurooftalmológicos mencionados en los apartados anteriores. También se incluye, dentro del seguimiento a largo plazo, la posible necesidad de reintervención quirúrgica o aplicación de radiocirugía.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se realizó con el programa Microsoft Excel 2019 y el software estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) de IBM, en su versión 25, 2017. En todo momento se trabajó con significación estadística del 5%. Los valores de p se informaron para todos los análisis realizados. El estudio estadístico se dividió en los siguientes apartados:

Análisis descriptivo de la muestra y valoración de la normalidad de variables cuantitativas

En las variables cuantitativas se comprobó la normalidad de las mismas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Cuando las variables no fueron normales se utilizaron test no paramétricos en función de las características de las mismas. El análisis descriptivo de las variables cuantitativas se realizó con la media, mediana, desviación estándar y rango intercuartílico.

Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias absolutas y el porcentaje para cada categoría.

Análisis bivalente

Los resultados bivariantes se expresaron como recuentos y porcentajes para variables categóricas y medias y medianas para variables continuas. Para la asociación de variables categóricas se empleó el test de X^2 o en su defecto se estudiaron en tablas 2x2 con el test exacto de Fisher. Para la comparación de variables continuas se usaron los test de Wilcoxon, t de Student, o el análisis de la varianza (ANOVA), en función del número de variables de agrupación.

Se utilizó el test de Kruskal-Wallis para contrastar que las diferentes muestras estaban equidistribuidas dentro de los grupos creados de cada variable a analizar.

Cuando la variable resultado fue tiempo se emplearon funciones de supervivencia, con gráficas de Kaplan Meier y análisis de la significación por estratos mediante log-rank.

El análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) se realizó para resumir el equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad de los diferentes umbrales del diámetro máximo y el volumen preoperatorio, y elegimos el punto de corte que ofrecía el mejor porcentaje de clasificación correcta. También se utilizó para comparar las escalas TRANSSPHER original y modificada.

Respecto al análisis de la curva de aprendizaje, se correlacionó el orden cronológico y el grado de resección mediante el coeficiente de correlación de Spearman; posteriormente se dividió la cohorte de pacientes en dos, tres, cuatro y cinco grupos, con el objetivo de encontrar el mejor punto de corte con diferencia estadísticamente significativa en cuanto a resección y complicaciones.

Análisis multivariante

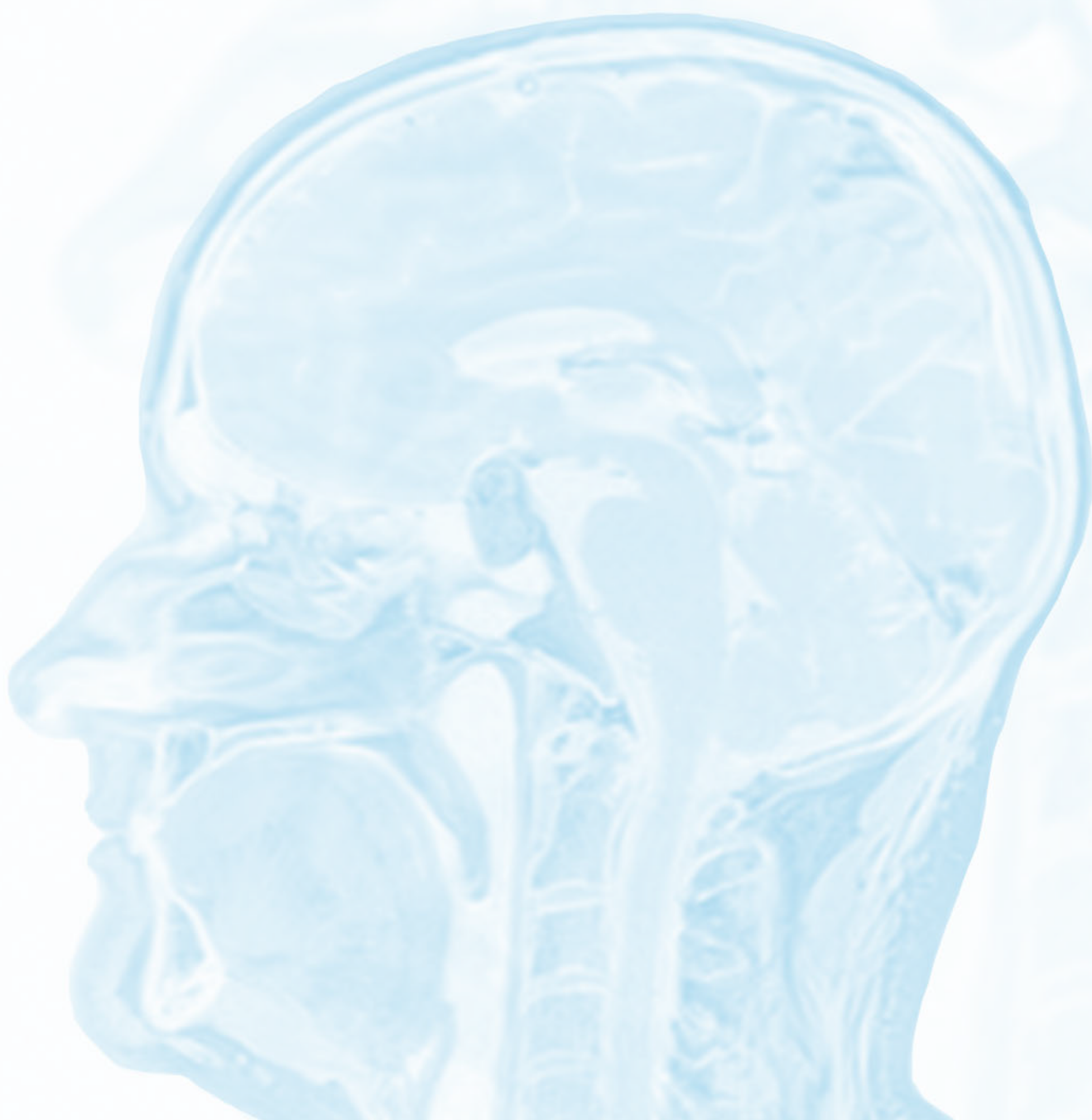
La regresión logística multivariante se realizó para predecir la RC mediante el uso de factores bivariados significativos. Para ello se construyeron distintos modelos de regresión logística binaria, eligiéndose en las variables categóricas aquellas con menor riesgo como categoría de referencia.

El diámetro máximo y el volumen tumoral fueron considerados individualmente dado su alto grado de correlación, y cada una de ellas fue evaluada como una variable continua, y también como variable categórica en modelos secuenciales.

En todos los modelos multivariantes se analizó la bondad de ajuste mediante los correspondientes test de residuales. Los resultados del modelo final se informan como valores p y odds ratios ajustados con intervalos de confianza del 95%.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS



1. EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

La edad media de los 100 pacientes incluidos en el estudio fue de 54,7 años, con un rango entre 18 y 84 años (figura 42). Respecto al sexo, también en la figura 42 se observa que el 45% de los pacientes fueron mujeres (45/100) y el 55% varones (55/100).

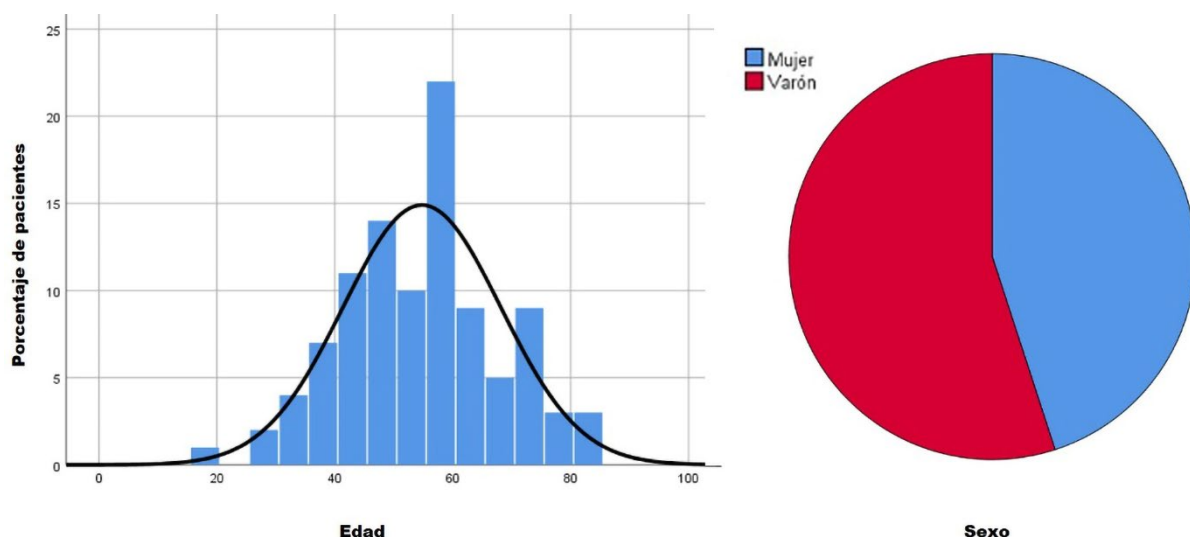


Figura 42. Distribución de los pacientes por edad y sexo.

Entre los antecedentes personales de los pacientes, cabe destacar el elevado porcentaje de pacientes que había sido intervenido previamente de patología en la región selar (20%) o de senos paranasales (6%). Además, 3 de los pacientes intervenidos habían recibido radioterapia en la hipófisis. Respecto a las patologías previas de los pacientes que podían dificultar la interpretación de los resultados postoperatorios, se encontró que el 9% de ellos presentaban un hipotiroidismo primario, lo cual fue tenido en cuenta a la hora de contabilizar los casos de fracaso del eje tiroideo. Otro aspecto que podía influir en la interpretación de otras pruebas era la existencia de otra patología visual concomitante, que fue hallada en el 16% de los casos, aunque casi nunca supuso un problema a la hora de interpretar el examen oftalmológico, ya que la mayoría presentaban patología ocular leve o

poco avanzada. Casi la mitad eran cataratas (7/16), seguido de glaucoma (3/16), maculopatía (3/16), desprendimiento de retina (1/16), retinopatía diabética (1/16) y estrabismo (1/16). Por último, el 3% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento anticoagulante, con el posible incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas intra y postoperatorias.

La tabla 15 recoge los hallazgos clínicos en el momento del diagnóstico. Los más frecuentes fueron el déficit visual campimétrico (62%) y la cefalea (42%). Hay que resaltar que el 7% pacientes debutaron con una apoplejía hipofisaria y solamente el 2% con disminución del nivel de conciencia. Incluimos en esta tabla el grupo de pacientes en que el adenoma fue un hallazgo casual (incidenta-loma), que supuso el 7% del total.

Tabla 15. Antecedentes personales y clínica de presentación.

Antecedentes personales	% (n=100)
Hipotiroidismo primario	9
Radioterapia previa	3
Cirugía sinusal previa	6
Cirugía hipofisaria previa	20
Otra patología visual	16
Anticoagulación	3

Clínica	% (n=100)
Afectación del campo visual	62
Cefalea	42
Amenorrea-galactorrea	12
Disminución de libido	11
Astenia	9
Afectación de pares craneales (excepto óptico)	9
Apoplejía	7
Incidentaloma	7
Alopecia	3
Sofocos	2
Bajo nivel de conciencia	2

2. ENDOCRINOLOGÍA

La tabla 16 recoge la información relevante respecto a la situación hormonal. Además de estudiar los déficits hormonales de cada caso, se incluyó la evolución de los mismos en cuanto al número de déficits de nueva aparición, y de correcciones de las alteraciones hormonales que existían antes de la cirugía. El déficit preoperatorio más frecuente fue el hipogonadismo hipogonadotrofo (48%), y el déficit nuevo que con mayor frecuencia apareció tras la cirugía fue la insuficiencia adrenal secundaria (13 casos). Aparecía algún déficit hormonal nuevo en el 18% de los casos, y se corregía al menos uno de ellos en el 13% de los pacientes.

La corrección se consiguió en los 26 casos de hiperprolactinemia por compresión del tallo hipofisario. El déficit hipofisario fue completo (panhipopituitarismo) en el 13% de casos antes de la cirugía, pasando a 16 tras la intervención, aunque al año se recuperaba hasta el mismo 13% que ya existía preoperatoriamente.

Tabla 16. Situación hormonal en el preoperatorio, y a los 2 y 12 meses tras la cirugía, y evolución hormonal entre el preoperatorio y a los 12 meses en cuanto a la aparición de nuevos déficits/curación de los déficits previos.

Déficit hormonal (%)	Pre	2 m	12 m	Curación	Nuevo déficit
Hipogonadismo hipogonadotrofo	48	45	46	7/48 (14,6%)	5/52 (9,6%)
Hipotiroidismo secundario	43	46	45	2/43 (4,7%)	4/57 (7%)
Insuficiencia adrenal secundaria	28	55	37	4/28 (14,3%)	13/72 (18%)
Déficit de GH	32	33	32	2/32 (6,3%)	2/68 (2,9%)
Hiperprolactinemia	26	0	0	26/26 (100%)	0/0 (0%)
Diabetes insípida	0	11	4	0 (0%)	4/100 (4%)

Con el objetivo de estudiar si el estado del tallo hipofisario y la glándula hipofisaria antes de la cirugía tenían capacidad predictiva sobre la curación de déficits previos o sobre la aparición de otros nuevos, se compararon las imágenes radiológicas preoperatorias con los cambios hormonales postoperatorios cuando éstos se habían producido en al menos uno de los cuatro ejes (tirotrópo, gonadotrofo, somatotrofo o corticotrofo).

Tras la intervención quirúrgica la evolución radiológica del estado del tallo hipofisario y de la glándula fue la siguiente: se observó mejoría radiológica (cambio de categoría, como por ejemplo pasar de glándula no visible a glándula desplazada) en el 56,8% de los tallos hipofisarios y en el 60,6% de las glándulas. Sólo empeoró el tallo hipofisario en 1 caso, y en ninguno la glándula. El resto de casos, por tanto, permanecieron sin cambios en el control radiológico postoperatorio.

En la tabla 17 se muestra la evolución radiológica que se observó en cuanto al desplazamiento y compresión del tallo hipofisario y la glándula por parte del adenoma.

Tabla 17. Estado de la situación de tallo hipofisario y glándula antes y después de la cirugía. En la evolución postoperatoria se muestra si se han producido cambios tras la intervención.

Estado	Tallo hipofisario				Glándula hipofisaria			
	Pre	Post	Evolución postop		Pre	Post	Evolución postop	
			Mejor	Peor			Mejor	Peor
Centrado	5	31	-	0%	6	34	-	0%
Desviado	55	63	34,5%	1,8%	46	59	36,9%	0%
No visible	40	6	90%	-	48	7	85,4%	-

No se encontró ninguna relación entre el estado del tallo/glándula preoperatoriamente ni tampoco entre el cambio de los mismos tras la cirugía, con la evolución hormonal (tabla 18). Del mismo modo, tampoco se relacionaron con la aparición de DI.

También se comparó la situación hormonal con el cambio observado en el tallo y la glándula tras la operación. No obtuvimos ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 18. Correlación entre el cambio del estado hormonal tras la cirugía y la disposición del tallo hipofisario y glándula en las imágenes preoperatorias.

Variable	Nuevo déficit, nº/total	No déficit, nº/total	p
Tallo hipofisario preop			0,199
Centrado	2/5	3/5	
Desplazado	7/55	48/55	
No visible	9/40	31/40	
Glándula hipofisaria preop			0,203
Centrada	1/6	5/6	
Desplazada	5/46	41/46	
No visible	12/48	36/48	
Evolución del tallo			0,447
Mejoría	11/54	43/54	
Igual	6/45	39/45	
Empeoramiento	1/1	0/1	
Evolución de la glándula			0,327
Mejoría	13/57	44/57	
Igual	5/43	38/43	
Empeoramiento	0/0	0/0	

Variable	Curación, nº/total	No curación, nº/total	p
Tallo hipofisario preop			0,179
No visible	5/40	35/40	
Desplazado	6/55	49/55	
Centrado	2/5	3/5	
Glándula hipofisaria preop			0,491
No visible	8/48	40/48	
Desplazada	4/46	42/46	
Centrada	1/6	5/6	
Evolución del tallo			0,370
Mejoría	6/54	48/54	
Igual	7/45	38/45	
Empeoramiento	0/1	0/1	
Evolución de la glándula			0,912
Mejoría	9/57	48/57	
Igual	4/43	39/43	
Empeoramiento	0/0	0/0	

3. NEUROOFTALMOLOGÍA

En el 62% de los pacientes se identificaron déficits campimétricos previamente a la cirugía, siendo la afectación de campo visual más frecuente la hemianopsia (uni o binocular), detectada en un 43% del total de casos. Al mes, 20 de los pacientes afectados habían normalizado el campo visual (32,2%), y a los 6 meses, 34 pacientes de ellos ya tenían visión normal (54,8%). Resulta llamativo que la gran mayoría de pacientes que lograron mejoría en mayor o menor grado, ésta se produjo dentro del primer mes después de operarse; las mejorías observadas entre los meses 1 y 6 fueron mucho menos frecuentes. Sólo un paciente empeoró tras la cirugía. De los 9 pacientes que tenían afectación de pares craneales oculomotores, todos excepto uno, recuperaron el déficit a los 6 meses. Los detalles se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Situación neurooftalmológica de los pacientes antes de la cirugía, y al mes y 6 meses después de la intervención y evolución del defecto campimétrico en términos de mejoría o empeoramiento.

Variable oftalmológica (%)	Pre y postop (n)			Evolución postoperatoria (%)			
	Pre	1 m	6 m	1 mes		6 meses	
				Mejor	Peor	Mejor	Peor
Defecto campimétrico	62	41	28	80,6%	1,6%	83,9%	1,6%
Hemianopsia	43	5	4	90,1%	2,3%	90,1%	2,3%
Cuadrantanopsia	19	36	24	57,9%	0%	68,4%	0%
Afectación PPCC	9	5	1	44,4%	0%	88,9%	0%
III	8	4	0	50%	0%	100%	0%
IV	1	0	0	100%	0%	100%	0%
V1	0	0	0	-	0%	-	0%
V2	0	0	0	-	0%	-	0%
VI	5	3	1	40%	0%	80%	0%

PPCC: pares craneales. III: nervio oculomotor común. IV: nervio abducens. V1: rama frontal del nervio trigémino. V2: rama maxilar del nervio trigémino. VI: nervio oculomotor externo.

4. PRUEBAS DE IMAGEN

La figura 43 recoge los resultados respecto a la afectación supraselar, invasión de clivus, y componente hemorrágico intratumoral.

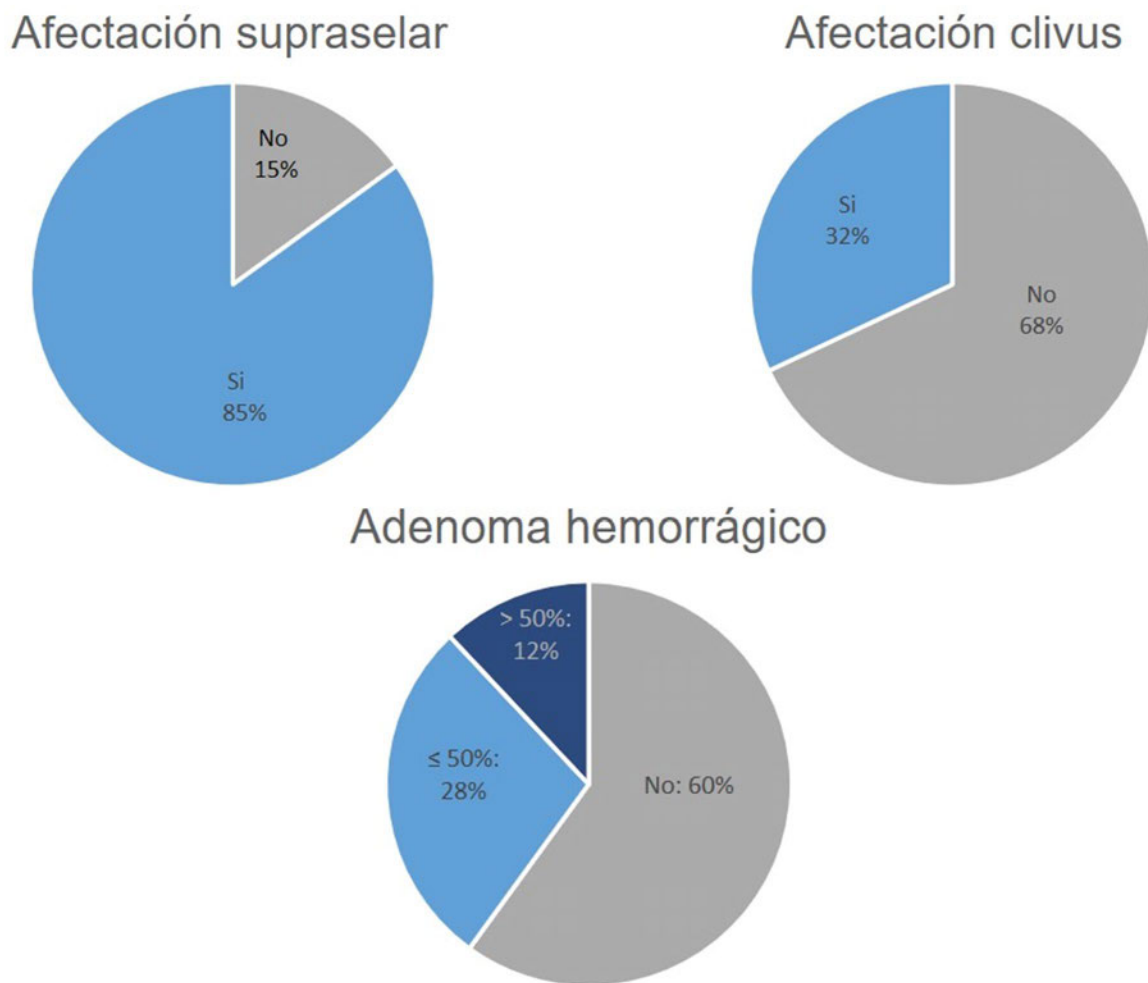
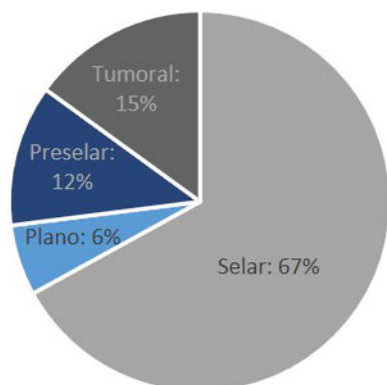


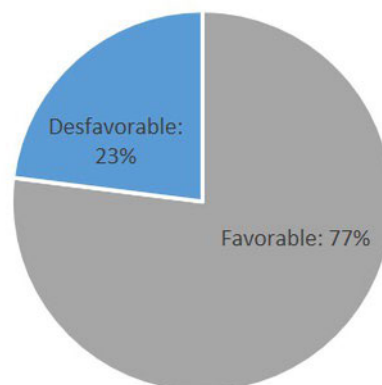
Figura 43. Distribución de los casos en cuanto a la extensión tumoral y a la composición del adenoma.

El tipo de seno esfenoidal más frecuente fue el selar (67%), y aunque es poco frecuente, no había ningún caso con esfenoides conchal. Globalmente, en el preoperatorio se interpretó que el 77% tenían un seno esfenoidal favorable (figura 44). En la misma figura también se puede observar la localización de las expansiones nodulares de los adenomas, cuando existían, así como la distribución de los pacientes en cada grupo de acuerdo a la señal del adenoma en la secuencia T2 de la RM.

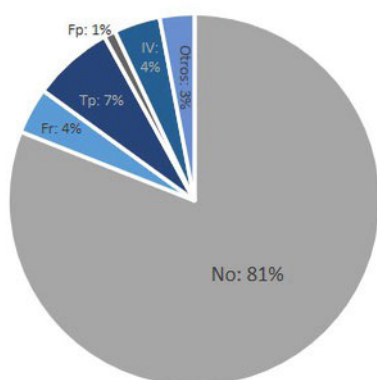
Tipo de seno esfenoidal



Esfenoides



Nódulo tumoral



Señal en secuencia T2

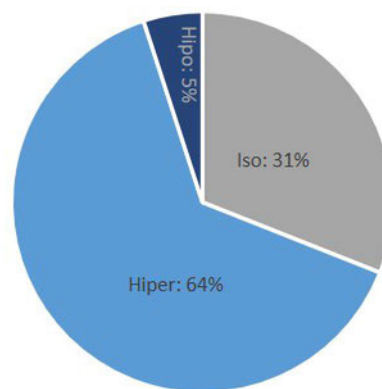


Figura 44. Tipos de seno esfenoidal, expansión tumoral nodular y señal del adenoma en la secuencia T2 de la RM. Fr: frontal. Tp: temporal. Fp: fosa posterior. IV: intraventricular. Hipo: hipointenso. Iso: isointenso. Hiper: hiperintenso.

Aunque al final de este capítulo se incluye un anexo con todos los datos de las mediciones radiológicas, la tabla 20 y la figura 45 recogen los datos generales de volumen tumorales pre y postquirúrgico, el grado de resección, el diámetro tumoral máximo, la cintura tumoral y la distancia intercarotídea.

Tabla 20. Volúmenes tumorales pre y postquirúrgicos, grado de resección, diámetro tumoral máximo, cintura tumoral y distancia intercarotídea.

Variable	Mínimo	Máximo	Mediana	RI*
Volumen prequirúrgico (cm ³)	0,5	58	6,1	8,05
Volumen postquirúrgico (cm ³)	0	6,9	0,1	0,99
Grado de resección (%)	46,05	100	98,88	14,84
Diámetro máximo (mm)	7	67	27	10
Cintura tumoral	1	1,9	1	0,1
Distancia intercarotídea (mm)	8	33	18	2

*RI: rango intercuartílico.

Grado de resección tumoral

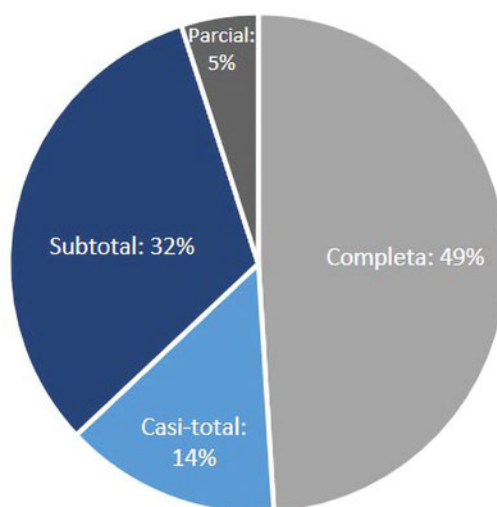


Figura 45. Resumen del grado de resección tumoral global. Se dividió en completa (100%), casi-total (95-99%), subtotal (70-95%) y parcial (<70%). Aunque la mediana del grado de resección fue del 98,8%, encontramos una resección completa en el 49% de los casos. Es decir, en la mayoría de casos se logró extirpar la mayor parte de la lesión.

Respecto al estudio volumétrico pre y postoperatorio, existía una amplia variabilidad de cifras, especialmente en cuanto al volumen preoperatorio, con un rango muy amplio (entre 0,5 y 58 cm³), aunque la mitad de los adenomas tenían un volumen entre 4 y 12 cm³. En cuanto al volumen postoperatorio, en casi la mitad de los casos (49%) era de 0 cm³, y el 76% tenían un volumen inferior a 1 cm³ (figura 46).

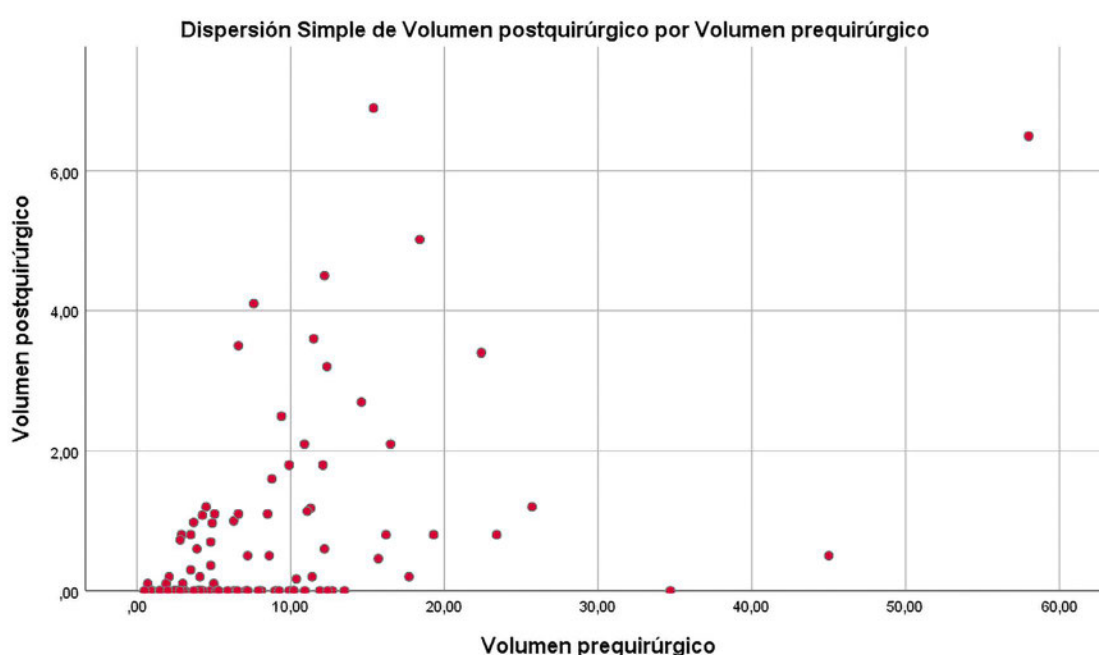


Figura 46. Dispersión simple de volumen postquirúrgico por volumen prequirúrgico (ml) de cada adenoma hipofisario.

En el 74% de los casos el diámetro tumoral máximo se encontraba contenido entre los 20 y 40 mm, mientras que en el estudio de la cintura tumoral se encontró que en la mayoría de los casos (58%) no existía o era muy pequeña (figura 47). El 10 % de los adenomas fueron catalogados como gigantes (diámetro máximo superior a 40 mm). La distancia intercarotídea presentaba una distribución normal, encontrándose el 66% de ellos entre 17 y 20 mm (figura 47).

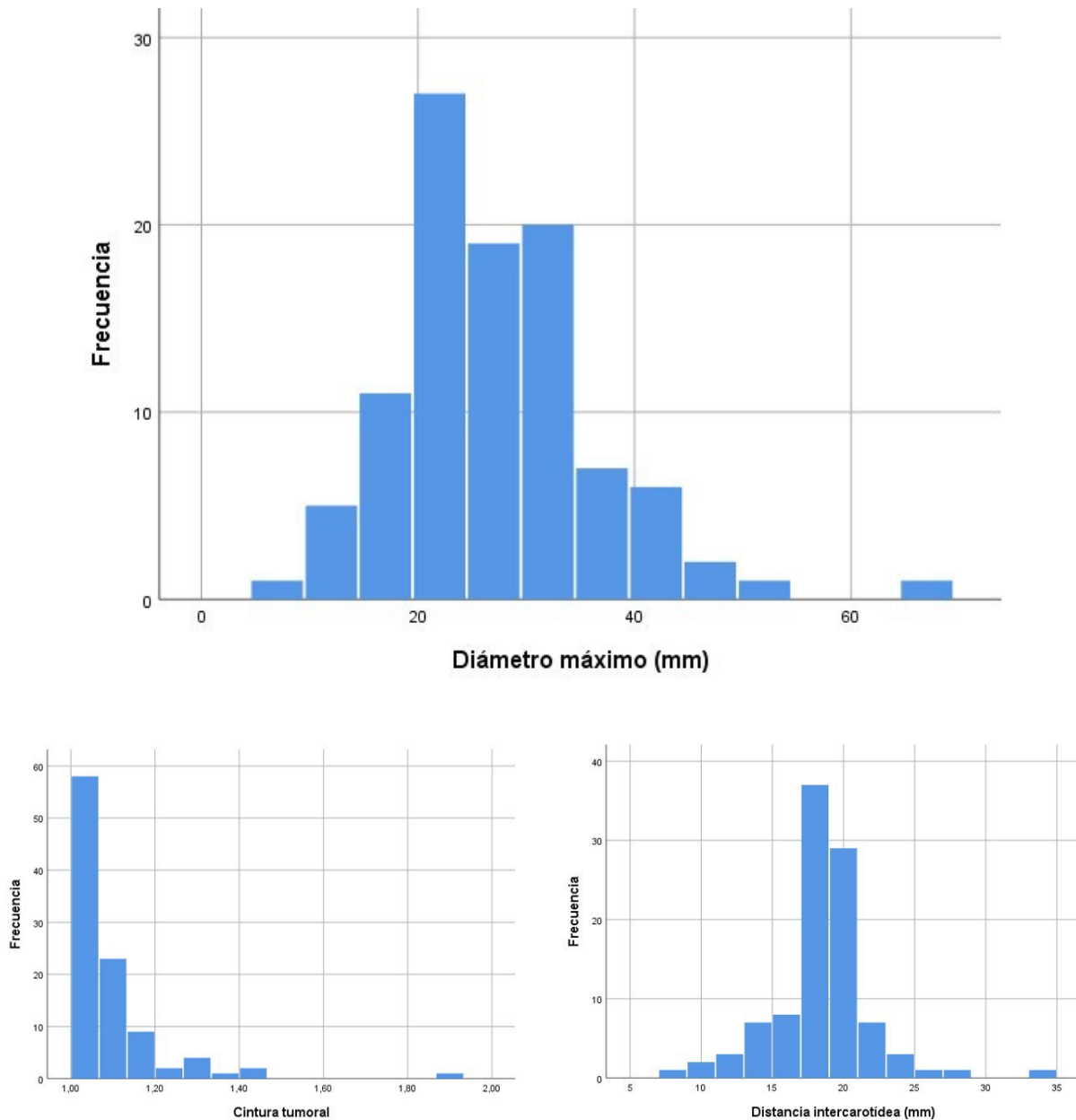


Figura 47. Histogramas mostrando la distribución de casos según el diámetro tumoral máximo, cintura tumoral y distancia intercarotídea.

La tabla 21 y la figura 48 muestran la correlación entre los grados de Knosp pre y postoperatorio, observándose que las reducciones en el grado de Knosp eran mayores en los grados más bajos: de los 23 casos con Knosp 1 preoperatorio, casi todos ellos (22) se convertían en Knosp 0; en cambio, de los 22 casos de Knosp 4, 15 seguían siendo grado 4 tras la cirugía. Por tanto, el 45% de los pacientes intervenidos tenían un grado de Knosp alto (3, 4), siendo estos los casos que tenían una alta probabilidad de invasión del seno cavernoso. La resección fue completa en solamente el 13,3% de estos grados elevados. En la tabla 22 se muestra el grado de resección para cada grupo de grado de Knosp.

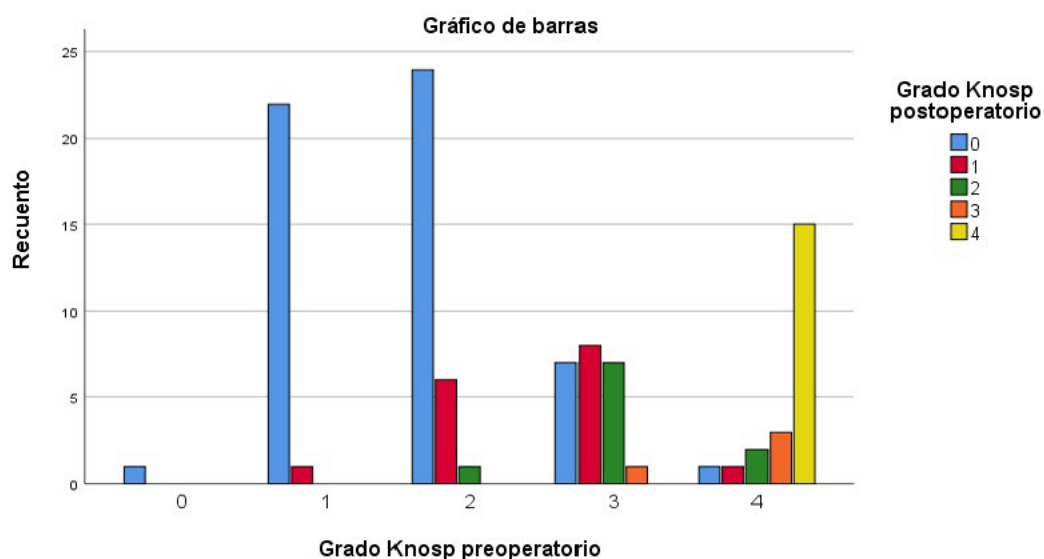


Figura 48. Diagrama de barras mostrando la correlación entre los grados de Knosp pre y postoperatorios. La mayor parte de los grados bajos se convierten en grado 0 tras la cirugía y esto sucede en muy pocos casos de los grados altos.

Tabla 21. Muestreo detallado de la correlación entre el grado de Knosp pre y postoperatorio, en número de casos.

Grado Knosp preoperatorio	Grado Knosp postoperatorio					Total
	0	1	2	3	4	
0	1	0	0	0	0	1
1	22	1	0	0	0	23
2	24	6	1	0	0	31
3	7	8	7	1	0	23
4	1	1	2	3	15	22
Total	55	16	10	4	15	100

Tabla 22. Grado de resección dependiendo del grado de Knosp.

Grado Knosp preoperatorio	Grado de resección			
	Completa	Casi-total	Subtotal	Parcial
0	1 (100%)	0	0	0
1	20 (86,9%)	0	2 (8,7%)	1 (4,3%)
2	22 (71%)	2 (6,5%)	7 (22,5%)	0
3	6 (26,1%)	7 (30,4%)	9 (39,1%)	1 (4,3%)
4	0	5 (22,7%)	14 (63,6%)	3 (13,6%)
Total	49	14	32	5

5. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Se empleó la sonda de micro Doppler en el 39% de las intervenciones para tener control fundamentalmente de las arterias carótidas internas al extirpar el adenoma, y en algún caso antes de abrir la dura madre para incidir en la línea media hipofisaria.

De los 100 pacientes incluidos, esta fue la distribución de la técnica de cierre:

- Sin ningún tipo de reconstrucción mucosa: 13%. Corresponden la mayoría a los primeros casos de la serie, antes de la implantación del colgajo pediculado nasoseptal, y a algún caso operado en el que no había salida de LCR intraoperatoria, que para no lesionar más la nariz se optó por cierre sólo con material sintético.
- Con injerto de mucosa libre: 50%. Incluyen a pacientes de cualquier fase del estudio que no era posible obtener un colgajo pediculado debido a que se habían realizado cirugías previamente, y a pacientes de la fase final en un intento de ser menos agresivos evitando el colgajo pediculado nasoseptal.
- Colgajo pediculado nasoseptal: 37%. Aunque en una fase intermedia se hacía de forma rutinaria, finalmente se ha individualizado su uso, y se ha reducido sólo para aquellos adenomas muy voluminosos con gran expansión supraselar y por tanto alto riesgo de fístula de LCR.

La tabla 23 recoge los antecedentes personales que pudieran estar relacionados con el adenoma, y los hallazgos radiológicos. Observamos que no existe diferencia significativa entre las características de los casos de los grupos de injerto libre y del pediculado, salvo una mayor incidencia de cirugía previa en el grupo del colgajo pediculado, por lo que asumimos que las muestras son similares.

Tabla 23. Datos preoperatorios y de resección quirúrgica. El análisis estadístico se realizó entre el grupo de mucosa libre y el de colgajo pediculado.

Variable	No colgajo	Colgajo libre	Colgajo pediculado	p
Edad	54,4 ± 2,7 (40-68)	53,7 ± 2,1 (18-82)	56,3 ± 2,1 (26-84)	0,201
Sexo				0,108
Hombre	10/13 (76,92%)	23/50 (46%)	22/37 (59,46%)	
Mujer	3/13 (23,08%)	27/50 (54%)	15/37 (40,54%)	
RT previa	1/13 (7,69%)	1/50 (2%)	1/37 (2,7%)	0,514
IQ senos previa	0/13 (0%)	4/50 (8%)	2/37 (5,4%)	0,858
IQ hipófisis previa	6/13 (46,15%)	6/50 (12%)	8/37 (21,62%)	0,024
Grado de Knosp				0,174
0-2	4/13 (30,77%)	30/50 (60%)	21/37 (56,76%)	
3-4	9/13 (69,23%)	20/50 (40%)	16/37 (43,24%)	
Extensión supraselar	12/13 (92,31)	40/50 (80%)	33/37 (89,19%)	0,451
Invasión clivus	5/13 (38,46%)	14/50 (28%)	13/37 (35,13%)	0,632
Expansión nodular	2/13 (15,38%)	8/50 (16%)	9/37 (24,32%)	0,677
Invasión ventricular	1/13 (7,69%)	1/50 (2%)	2/37 (5,4%)	0,875
Diámetro máximo	28,1 ± 7,8 (19-44)	25 ± 9,5 (7-67)	30,1 ± 8,9 (12-52)	0,081
< 30 mm	9/13 (69,23%)	36/50 (72%)	18/37 (48,65%)	
≥ 30 mm	4/13 (30,77%)	14/50 (28%)	19/37 (51,35%)	
Volumen tumoral	7,4 ± 5 (2,8-16,2)	7 ± 7,2 (0,5-45)	11,1 ± 10,7 (1-58)	0,058
< 10 cm ³	8/13 (61,54%)	40/50 (80%)	21/37 (56,76%)	
≥ 10 cm ³	5/13 (38,46%)	10/50 (20%)	16/37 (43,24%)	
Grado de resección	86±12,6 (63-100)	93,6±11,8 (46-100)	91,1±12,3 (46-100)	0,107
RC	3/13 (23,08%)	28/50 (56%)	18/37 (48,65%)	
No-RC	10/13 (76,92%)	22/50 (44%)	19/37 (41,35%)	
Casi-total	3/13 (23,08%)	7/50 (14%)	4/37 (10,8%)	
Subtotal	6/13 (46,15%)	13/50 (26%)	13/37 (35,5%)	
Parcial	1/13 (7,69%)	2/50 (4%)	2/37 (5,4%)	

RT: radioterapia. IQ: intervención quirúrgica. RC: resección completa. Edad, diámetro máximo, volumen tumoral y grado de resección: media±desviación estándar (rango).

Se observó salida de LCR intraoperatoria en el 29% de los casos, y para la reconstrucción se empleó una combinación de los siguientes elementos: grasa (35%), sustituto dural (43%) y sellante (94%), combinándolos como vemos en la tabla 24. Nuevamente observamos que no hay diferencias significativas entre el grupo del injerto libre y el del pediculado en cuando a los medios utilizados en el cierre ni en la amplitud de abordaje, únicamente que en el grupo de injerto libre se usó sellante en todos ellos, y en el grupo de los injertos pediculados se usó en 36/37.

La variable de salida de LCR intraoperatoria fue similar en ambos casos, y postoperatoriamente no se diagnosticó ningún caso de fístula de LCR; únicamente en un paciente del grupo del injerto libre, a los 10 días de la cirugía, hubo una dudosa fístula de LCR que no se confirmaría. Ante esa sospecha, se mantuvo al paciente en observación hospitalaria durante 24 horas, sin aplicarse ningún tratamiento, y en ningún momento se observó salida de LCR, por lo que sospechamos que no era fístula. Con el objetivo de obtener un abordaje más amplio para minimizar el riesgo de lesionar estructuras importantes, se realizaron abordajes expandidos en el plano coronal en 22% de los casos y en el plano sagital en el 24%.

Tabla 24. Aspectos intraoperatorios relacionados con la extensión del abordaje y las técnicas de reconstrucción utilizadas. El análisis estadístico se realizó entre los grupos del colgajo libre y el colgajo pediculado.

Variable	No colgajo	Colgajo libre	Colgajo pediculado	p
Expandido sagital	2/13 (15,38%)	13/50 (26%)	9/37 (24,32%)	0,850
Expandido coronal	3/13 (23,08%)	12/50 (24%)	7/37 (18,92%)	0,795
Injerto de grasa	2/13 (15,38%)	18/50 (36%)	15/37 (40,54%)	0,266
Injerto de colágeno	3/13 (23,08%)	21/50 (42%)	19/37 (51,35%)	0,204
Sellante	8/13 (61,64%)	50/50 (100%)	36/37 (97,29%)	0,001
Salida de LCR intraoperatoria	1/13 (7,69%)	16/50 (32%)	12/37 (32,43%)	0,192
Salida de LCR postoperatoria	0/13 (0%)	1/50 (2%)	0/37 (0%)	0,610

LCR: líquido cefalorraquídeo.

6. COMPLICACIONES

No hubo mortalidad ni lesiones vasculares. La complicación más grave fue una meningitis resuelta sin secuelas, y la más frecuente en el postoperatorio inmediato fue la complicación endocrinológica (16% de los casos), aunque sólo 4 de esos pacientes presentaron una diabetes insípida permanente (tabla 19). Otra complicación relativamente frecuente fue el hematoma en el lecho quirúrgico (7 casos), habitualmente relacionado con cefalea, aunque ninguno de ellos requirió tratamiento quirúrgico, ya que no repercutían sobre la función visual (tabla 25).

Tabla 25. Complicaciones postoperatorias.

Complicación postoperatoria	% (n= 100)
Endocrinológicas	16
Diabetes insípida	10
SIADH	4
Trifásica	2
Cefalea intensa	7
Hematoma en el lecho quirúrgico	7
Epistaxis	5
Sinusitis	4
Meningitis	1
Fístula LCR	1
Empeoramiento visual	1
Úlceras corneales	1
Lesión carotídea	0
Exitus	0

Como ya se mencionó previamente, sólo hubo un caso de dudosa fístula de LCR, que se resolvió espontáneamente en 24 horas.

7. SEGUIMIENTO

La estancia media hospitalaria fue de $4,12 \pm 1,6$ días (figura 49), con un rango entre 2 y 10 días, de los cuales estuvieron en Reanimación $1,09 \pm 0,32$ días (0-3 días). La estancia media fue más alta en aquellos pacientes que presentaron complicaciones endocrinológicas en el postoperatorio inmediato (DI, SIADH o trifásica): $5,43 \pm 1,9$ días. En cambio, en aquellos que sufrieron complicaciones puramente quirúrgicas (hematoma, fístula de LCR o epistaxis) la estancia media se elevaba mucho menos: $4,02 \pm 1,7$ días. En los pacientes que no sufrieron complicaciones la media fue de 3,85 días.

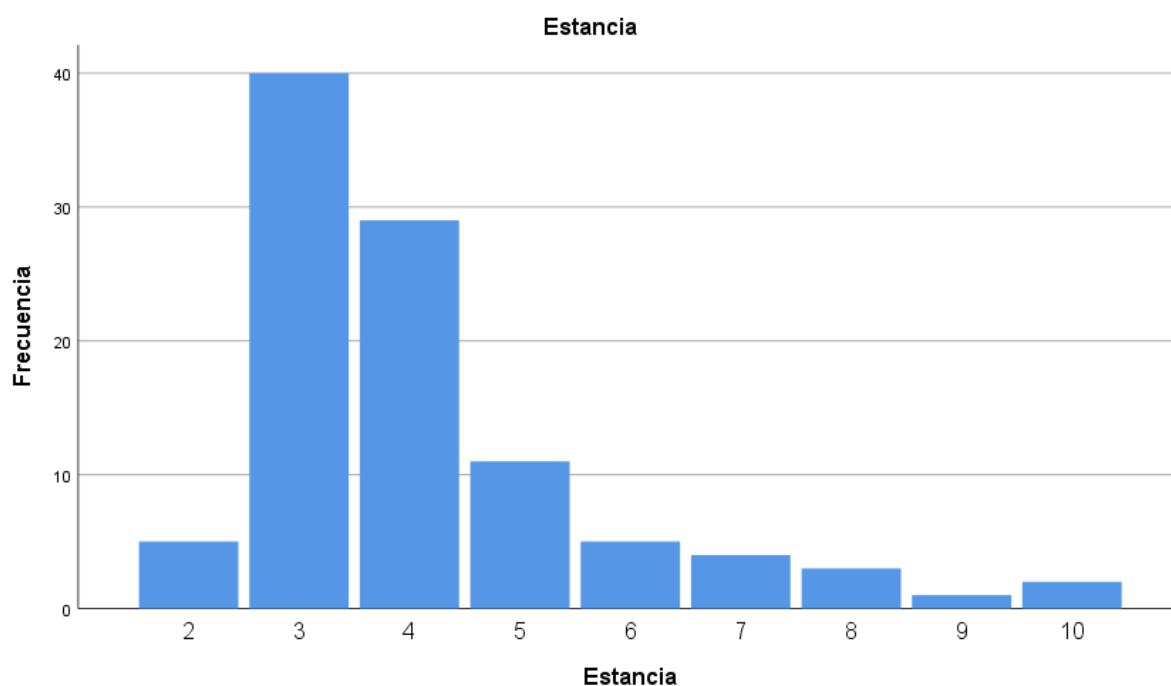


Figura 49. Diagrama de barras mostrando la estancia (en días) hospitalaria de los pacientes.

A largo plazo, el seguimiento medio fue de $84,5 \pm 33,5$ meses (rango: 12-176 meses). Durante el seguimiento de estos pacientes, 12 fueron reintervenidos en un rango temporal de entre 4 y 102 meses después de la primera cirugía (figura 50). Hubo 17 pacientes de la serie que recibieron radiocirugía, en 16 de los cuales se planteó como tratamiento complementario a la cirugía, y uno como tratamiento al observarse el crecimiento de un resto tumoral cuando se consideró que la resección quirúrgica iba a ser escasa y poco rentable (figura 51). Sólo se reintervinieron 2 de los 7 adenomas atípicos que había.

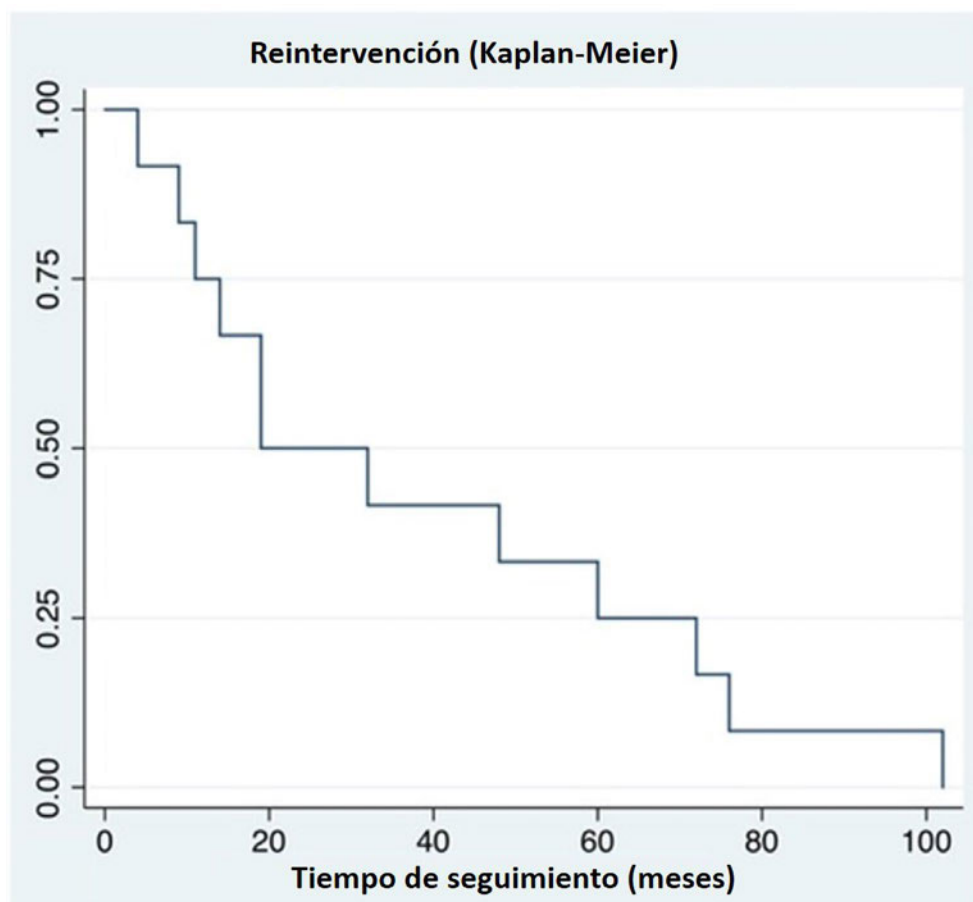


Figura 50. Curva de Kaplan-Meier para la reintervención quirúrgica a lo largo del seguimiento. La mediana de reintervención fue a los 19 meses, y una intervención se produjo más allá de los 100 meses de seguimiento.

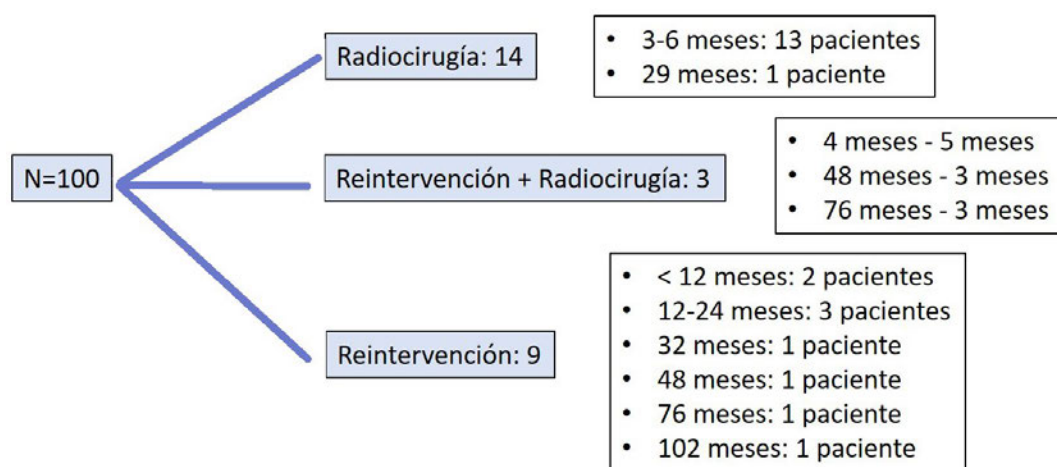


Figura 51. Pacientes que tras la cirugía inicial requirieron reintervención, radiocirugía o ambas, y momento del seguimiento en que recibieron estos tratamientos.

8. FACTORES INDEPENDIENTES PREDICTIVOS DE RESECCIÓN COMPLETA

Tras realizarse un análisis bivalente de los aspectos preoperatorios y características del tumor (tabla 26), encontramos que los factores que influían de forma significativa en el grado de resección tumoral eran: el volumen del adenoma, el diámetro máximo, el grado de Knosp, la presencia de expansión nodular, señal en T2 (isointensa influía negativamente) y el antecedente de haber recibido una cirugía hipofisaria previamente.

Tabla 26. Análisis bivalente de aspectos preoperatorios y características del tumor.

Variable	RC, nº/total	No RC, nº/total	p
Edad			0,721
≥ 70 años	9/17	8/17	
< 70 años	40/83	43/83	
Cirugía hipofisaria previa	4/20	16/20	0,005
Volumen tumoral			0,002
< 10 cm ³	41/69	28/69	
≥ 10 cm ³	8/31	23/31	
Diámetro tumoral máximo			0,011
<30 mm	37/63	26/63	
≥ 30 mm	12/37	25/37	
Cintura			0,613
< 1,2	41/81	40/81	
≥1,2	8/19	11/19	
Distancia intercarotídea*	17,73 ± 3,7	18,29 ± 3,11	0,819
Grado de Knosp			<0,001
0 a 2	43/55	12/55	
3 a 4	6/45	39/45	
Expansión supraselar	41/85	44/85	0,784
Invasión de clivus	11/32	21/32	0,055
Hemorragia intratumoral			0,188
< 50%	41/88	47/88	
≥ 50%	8/12	4/12	
Expansión nodular	5/19	14/19	0,04
Señal en T2			0,018
Hipointensa	5/5	0/5	
Isointensa	11/31	20/31	
Hiperintensa	33/64	31/64	
Tipo de seno esfenoidal			0,805
Selar	35/67	32/67	
Plano	3/6	3/6	
Preselar	5/12	7/12	
Tumoral	6/15	9/15	

*media ± ds, en mm. RC: resección completa.

Para realizar el análisis de estas variables significativas en el estudio bivalente se aplicó una regresión logística multivariante. Debido a que encontramos que dos de estas variables (volumen tumoral y diámetro máximo) se correlacionaban de forma muy significativa entre sí, realizamos una regresión logística multivariante ajustada por volumen $\geq 10 \text{ cm}^3$, y por diámetro máximo $\geq 30 \text{ mm}$, encontrando que el factor que tenía mayor importancia en ambos casos era el grado de Knosp ($p < 0,001$), seguido por el antecedente de haber recibido cirugía hipofisaria previamente ($p = 0,023-0,030$), y la isoseñal en secuencia T2 ($p = 0,033-0,034$), como se puede ver en la tabla 27. Elegimos los puntos de corte de 10 cm^3 en volumen y 30 mm en dimensión máxima porque con los datos de nuestra serie eran los puntos de corte óptimos con mayor especificidad y sensibilidad combinadas.

Tabla 27. Análisis de las variables que resultaron significativas en el estudio bivalente, mediante regresión logística multivariante.

Variable	No ajustados		Ajustados		
	OR	95% IC	OR	95% IC	p
Diámetro máximo $\geq 30 \text{ mm}$	2,96	1,27-6,95	1,04	0,28-3,87	0,953
Edad	0,83	0,29-2,35	0,58	0,13-2,62	0,475
Grado Knosp	23,29	7,98-68,00	25,65	7,19-91,52	<0,001
Cirugía hipofisaria previa	5,14	1,57-16,76	5,58	1,18-26,35	0,030
Señal T2	2,23	0,93-5,35	3,69	1,10-12,40	0,034
Expansión nodular	3,33	1,10-10,11	3,65	0,69-19,02	0,125
Volumen $\geq 10 \text{ ml}$	4,21	1,65-10,75	1,78	0,50-6,33	0,374
Edad	0,83	0,29-2,35	0,56	0,12-2,65	0,46
Knosp	23,29	7,98-68,00	21,97	6,29-76,77	<0,001
Cirugía hipofisaria previa	5,14	1,57-16,76	5,81	1,27-26,46	0,023
Señal T2	2,23	0,93-5,35	3,75	1,11-12,71	0,034
Expansión nodular	3,33	1,10-10,11	3,57	0,77-16,49	0,104

En ningún caso el volumen o la dimensión máxima resultaron ser estadísticamente significativos, debido a la fuerte correlación existente entre ellos, y entre cada uno de los dos con el grado de Knosp (Figuras 52 y 53). Tampoco la expansión nodular mostró diferencias significativas en el estudio multivariante, aunque sí había sido significativo en el bivalente.

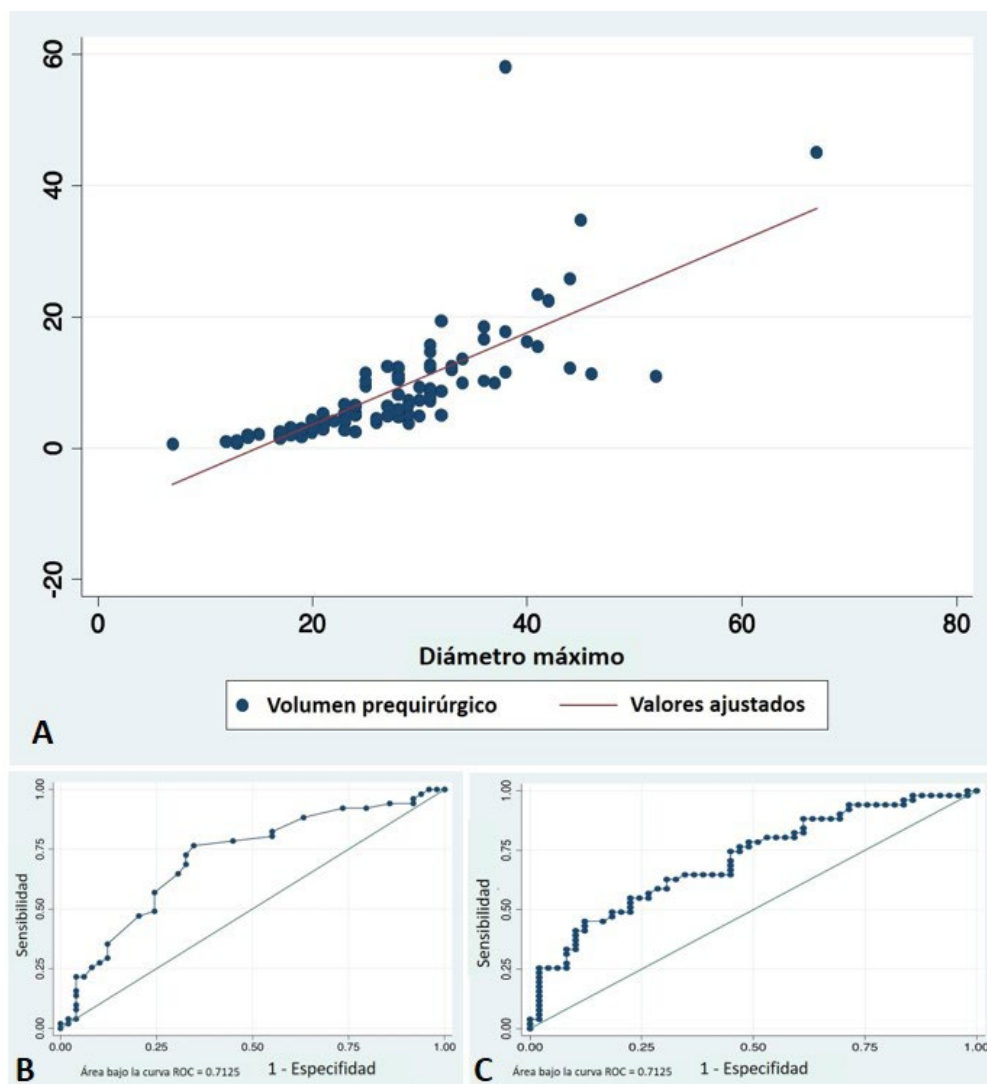


Figura 52. A: Correlación volumen-dimensión tumoral. B: Probabilidad de resección completa según el volumen tumoral (ml). C: Probabilidad de resección completa según el diámetro máximo (mm).

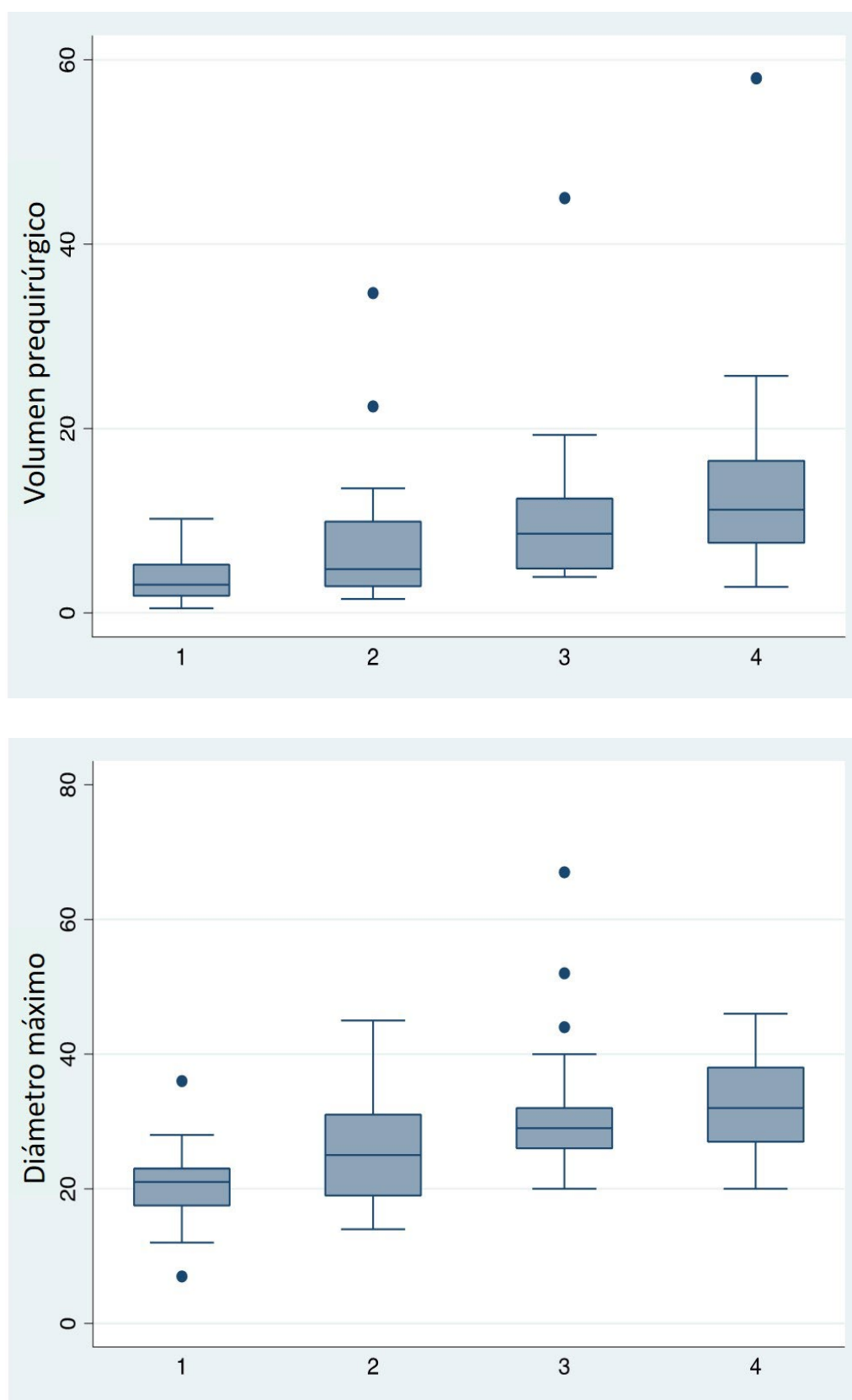


Figura 53. Relación entre de grado de Knosp y el diámetro máximo (mm), y el grado de Knosp y el volumen tumoral (ml). Esta correlación explica que ninguno de los dos factores tenga una incidencia relevante sobre el grado de resección quirúrgica en comparación con el grado de Knosp.

9. CURVA DE APRENDIZAJE

A la hora de estudiar la influencia de la curva de aprendizaje sobre los resultados se dividió nuestra cohorte de pacientes en 5, 4, 3, y 2 grupos, en orden cronológico, e hicimos una comparativa entre estos grupos para estudiar los diferentes aspectos que se consideró que podían estar relacionados con la experiencia quirúrgica. Se buscaron diferencias en las complicaciones postoperatorias precoces observadas (hematoma, epistaxis, meningitis, fístula de LCR y complicaciones endocrinológicas), la mejoría del grado de Knosp tras la cirugía, el GR, la tasa de reintervenciones, la evolución visual a los 6 meses, y el estado hormonal a los 12 meses.

La tasa de complicaciones postoperatorias precoces hormonales (SIADH, diabetes insípida o respuesta trifásica) fue más baja en la primera mitad de la cohorte, apareciendo en 4/50 (8%) frente a los datos de la segunda mitad: 12/50 (24%), $p=0,024$.

En cuanto a la tasa de reintervención, la mayor diferencia fue encontrada al dividir la cohorte en 3 grupos, con una tasa mayor en el primer grupo, siendo ésta del 24,2% (8/33). En el grupo de pacientes restantes la tasa fue solamente del 5,9% (4/67), $p=0,012$. El tiempo medio de seguimiento hasta la reintervención fue de $19\pm 10,4$ meses (figura 54).

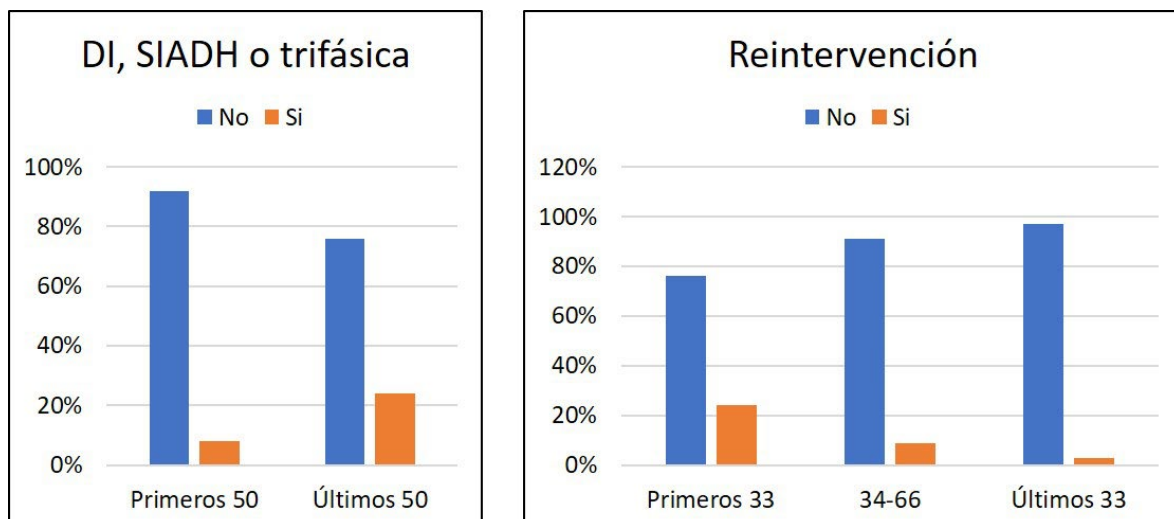


Figura 54: Las complicaciones hormonales postoperatorias fueron mayores en la segunda mitad de la cohorte, probablemente en relación a mayor agresividad quirúrgica y grado de resección. La tasa de reintervención fue más alta en los primeros 33 pacientes. SIADH: Secreción inadecuada de hormona antidiurética. DI: Diabetes insípida.

También se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre el grado de resección y el orden cronológico de la cirugía ($\rho=0,253$, $p=0,011$) (figura 55A). Al hacer el análisis tras dividir la cohorte en los grupos, la diferencia era significativa al dividirlos en tres grupos: $87,2\% \pm 15,5$ en los primeros 33 casos (grupo precoz), $93,03\% \pm 10,3$ en los siguientes 33 casos (grupo intermedio), y $95,1\% \pm 8,4$ en los 33 últimos casos (grupo tardío), con una $p = 0,019$ (figura 55B). Todavía fue más significativo cuando la cohorte se dividió en dos grupos: $89,2\% \pm 14,2$ en los primeros 50 casos, y $94,5\% \pm 8,8\%$ en los 50 últimos casos, con una $p=0,016$.

La tasa de resección completa también fue significativamente diferente cuando la cohorte se dividía en dos y tres grupos. El grupo precoz tenía la tasa más baja (30,3%) comparado con el grupo intermedio (51,5%) y el tardío (64,7%), con una $p=0,017$ (figura 55C); y también el volumen residual de tumor era significativamente diferente entre los tres grupos (figura 55D). Expresado en riesgos, el grupo precoz tenía mayor riesgo de no lograr la resección completa que el grupo tardío ($p=0,006$, OR 4,2 con 95% IC de 1,5-11,7).

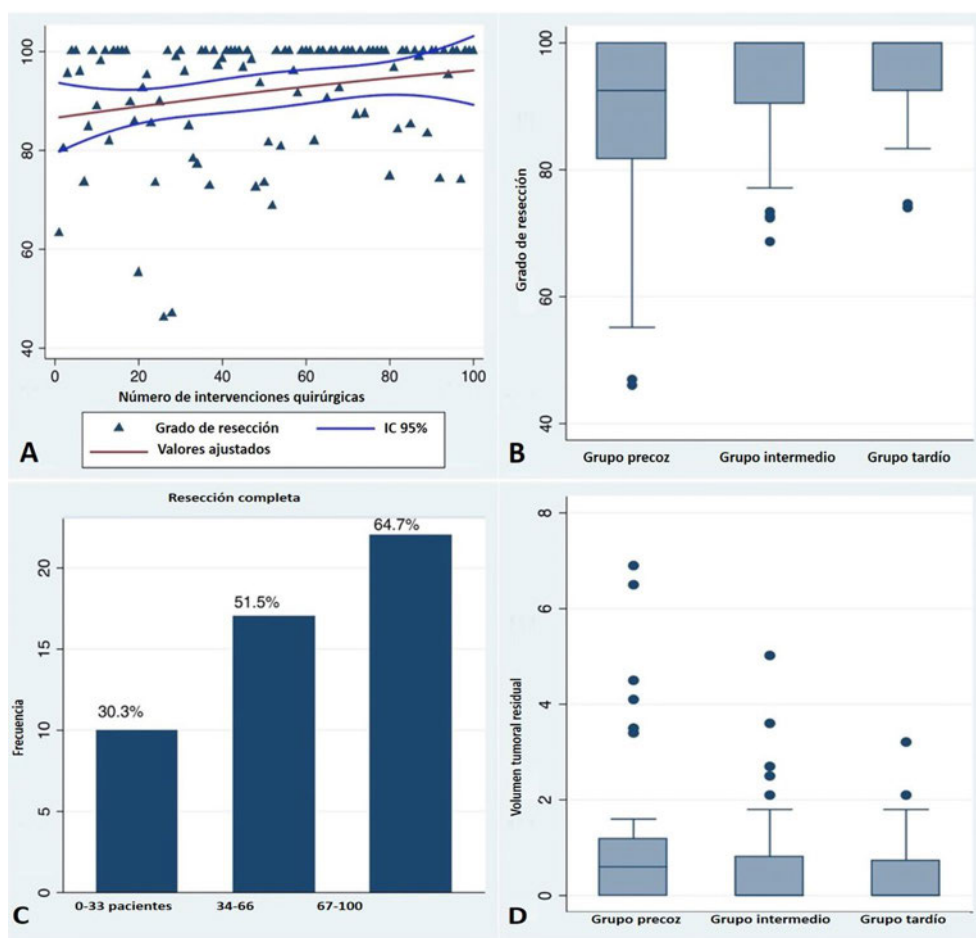


Figura 55: A: Correlación entre el grado de resección y el orden cronológico de la cirugía ($\rho=0,253$, $p=0,011$), B: Box-plot mostrando las medianas, primer y tercer cuartil del grado de resección de los tres grupos, $p=0,019$. C: El porcentaje de resección completa en los tres grupos, $p=0,017$. D: Box-plot para el volumen residual en cm^3 , $p=0,016$. Los puntos de las figuras B y D representan los valores más extremos de la distribución (valores atípicos). CI: Intervalo de confianza.

Al comparar entre los distintos grupos la mejoría en el grado de Knosp, las complicaciones postoperatorias (hematoma, meningitis, epistaxis y fistula de LCR) y las estancias en Reanimación y en planta, no se encontraron diferencias significativas. A los 6 meses de la intervención, la tasa de alteración de pares craneales, la mejoría del déficit visual, y la disfunción hormonal, tampoco mostraron diferencias significativas entre los distintos grupos.

Por tanto, para detectar el número mínimo de casos necesario para estimar el inicio de la meseta de la curva de aprendizaje lo más rentable fue hacer el análisis dividiendo la serie en tres grupos, ya que la mayoría de las variables en los dos grupos más recientes eran significativamente diferentes de la primera (tabla 28).

Tabla 28. Complicaciones postoperatorias y resección tumoral en los tres grupos durante la curva de aprendizaje.

Variable	Precoz (n = 33)	Intermedio (n = 33)	Tardío (n = 34)	p
Complicaciones	1/33 (3,03%)	4/33 (12,1%)	7/33 (21,2%)	0,087
DI, SIADH o trifásico ¹	2/33 (6,1%)	6/33 (18,2)	8/33 (24,2%)	0,116
Días en Reanimación	1,03 ± 0,17	1,15 ± 0,44	1,09 ± 1,09	0,315
Mejoría grado Knosp	27/33 (81,8%)	26/33 (78,8%)	29/33 (85,3%)	0,765
Mejoría campo visual	24/30 (80%)	13/16 (81,3%)	14/17 (82,4%)	0,980
Disfunción hipof ²	23/33 (69,7%)	20/33 (60,6%)	22/34 (64,7%)	0,753
Tasa reintervención	8/33 (24,2%)	3/33 (9,1%)	1/34 (2,9%)	0,026
Grado de resección	87,2 ± 15,5	93,03 ± 10,3	95,1 ± 8,4	0,019
Resección completa	10/33 (30,3%)	17/33 (51,5%)	22/34 (64,7%)	0,017
Vol. residual (cm ³)	1,27 ± 1,8	0,68 ± 1,2	0,39 ± 0,7	0,016

¹Encontramos diferencias sólo al dividir la cohorte en dos grupos. DI: Diabetes insípida, SIADH: Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Disfunción hipof: disfunción hipofisaria. ²Al menos un déficit hormonal a los 6 meses (GH, TSH, FSH, LH, ACTH o hiperprolactinemia). Vol. residual: volumen residual. El volumen residual está expresado en media y desviación estándar.

En resumen, las divisiones de la cohorte que mostraban resultados estadísticamente significativos se encontraron al dividir la serie en 2 grupos (complicaciones hormonales precoces, porcentaje de RC y grado de resección) y en 3 grupos (porcentaje de RC, grado de resección y tasa de reintervenciones).

Por último, analizamos si los tres grupos eran similares en cuanto a sus características clínicas y radiológicas, que aparecen resumidas en las tablas 29 y 30 respectivamente. Aunque el grupo tardío estaba formado por pacientes de más edad, este grupo tenía resultados similares en cuanto a

complicaciones y mejores en cuanto a grado de resección. La tasa de afectación visual en el grupo precoz fue significativamente mayor que en los otros, coincidiendo con un mayor diámetro tumoral máximo en ese mismo grupo, aunque sin observarse diferencias significativas en cuanto al diámetro tumoral. Respecto a los aspectos radiológicos, no se observaron diferencias significativas en cuanto a las dimensiones del tumor, diámetro, o grado de Knosp. Por tanto, es razonable asumir que los tres grupos son comparables.

Tabla 29. Características preoperatorias demográficas y clínicas de los pacientes de los tres grupos.

Variable	Precoz (n = 33)	Intermedio (n = 33)	Tardío (n = 34)	p
Edad (años) \pm SD ¹	56,4 \pm 12,7	48,7 \pm 15	59 \pm 10,2	0,005
Sexo femenino	13/33 (39,4%)	16/33 (48,5%)	16/34 (47,1%)	0,769
Cefalea	18/33 (54,6%)	13/33 (39,4%)	11/34 (32,4%)	0,181
Déficit visual	28/33 (84,9%)	16/33 (48,5%)	18/34 (52,9%)	0,004
Déficit PPCC	5/33 (15,5%)	1/33 (3,03%)	3/34 (8,82%)	0,235
Disfunción hipof ²	27/33 (81,8%)	24/33 (72,7%)	23/34 (67,7%)	0,431
Radioterapia previa	2/33 (6,06%)	1/33 (3,03%)	0/44 (0%)	0,320
Cirugía selar previa	7/33 (21,2%)	7/33 (21,2%)	6/28 (17,7%)	0,905

¹Estos resultados están expresados en media y desviación estándar (SD). ²Al menos un déficit hormonal previo a la cirugía (GH, TSH, FSH, LH, ACTH o hiperprolactinemia). PPCC: pares craneales.

Tabla 30. Características radiológicas preoperatorias.

Variable	Precoz (n = 33)	Intermedio (n = 33)	Tardío (n = 34)	p
Vol. preoperatorio (cm ³) *	10,56 \pm 11,6	7,34 \pm 5,7	7,85 \pm 7,1	0,398
Diámetro máximo (mm) *	30,33 \pm 10,7	24,8 \pm 7,46	26,7 \pm 8,9	0,097
Grado de Knosp (%)				0,381
0-2	15 (45,5%)	19 (57,6%)	21 (61,8%)	
3-4	18 (54,5%)	14 (42,4%)	13 (31,2%)	
Grande (\emptyset máx \geq 3cm)	14 (42,4%)	10 (30,3%)	13 (38,2%)	0,585
Gigante (\emptyset máx \geq 4cm)	6 (18,2%)	1 (3,03%)	3 (8,82%)	0,122

*Los resultados están expresados en media y desviación estándar. Vol. preoperatorio: volumen preoperatorio. \emptyset : diámetro.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN



DISCUSIÓN

En primer lugar, es necesario destacar que los datos aquí recogidos corresponden a una serie homogénea que incluye solamente a pacientes con el mismo diagnóstico, intervenidos por el mismo neurocirujano (que también permite así analizar la curva de aprendizaje), realizándose la misma técnica quirúrgica, y que incluye todas las variables estudiadas en la literatura que puedan influir en el grado de resección de un AHNF, analizando los volúmenes tumorales pre y postoperatorios mediante un método preciso de volumetría. Son muchos los trabajos que analizan la resección de adenomas hipofisarios, pero la mayoría incluyen todo tipo de adenomas hipofisarios^{5,243}, están operados por diferentes neurocirujanos^{4,244}, utilizan diferentes técnicas quirúrgicas^{201,245}, no incluyen la escala de Knosp^{64,202,246}, o la medición del volumen tumoral es inexacta y poco precisa^{5,247-250}. En la tabla 31 mostramos todas las series de AHNF operados por vía endoscópica endonasal donde se incluía la tasa de resección, dato imprescindible para poder determinar los factores que puedan estar relacionados con el GR o con el porcentaje de RC.

Tabla 31. Trabajos sobre AHNF intervenidos por vía endoscópica endonasal que muestran datos de resección (% de RC).

Autor	Objetivos. Tipos de adenomas. Técnica	Conclusiones
Sheehan y cols ²⁵¹	Ventajas y desventajas de endoscopio vs. microscopio. - AHNF. Endoscopio.	Menor tiempo quirúrgico. Similar GR. Poco espacio para trabajar.
Jho y cols ²⁵²	Describir una serie de casos operados con endoscopia. - AHNF + AHF + Otras lesiones. Endoscopio.	Comparable a microcirugía en GR. Recuperación más rápida. Menor estancia hospitalaria. Menos molestias postoperatorias.
Cappabianca y cols ²³⁰	Estudiar complicaciones. - AHNF + AHF. Endoscopio.	Procedimiento seguro en manos expertas. Equipo coordinado.
Frank y cols ²⁰¹	Comparar endoscopio vs. microscopio en rapidez, tolerancia a la cirugía, efectividad y complicaciones. - AHNF + AHF. Endoscopio.	Resultados comparables a las mejores series microquirúrgicas. Mayor GR con endoscopia si hay extensión extraselar.

Autor	Objetivos. Tipos de adenomas. Técnica	Conclusiones
Dehdashti y cols ²¹⁹	Valorar eficacia y seguridad. - AHNF + AHF. Endoscopia.	Excelentes tasas de resección tumoral. Muy pocas complicaciones.
Yano y cols ²⁵³	Estudiar GR, resultados endocrinológicos y complicaciones tras cirugía endonasal. - AHNF + AHF + Otras lesiones. Endoscopia.	Neuronavegación es muy útil. Aplicable a tumores selares voluminosos. Cuidar la mucosa para tener mejor campo.
Charalampaki y cols ²⁵⁴	Estudiar complicaciones - AHNF + AHF + Otras lesiones. Endoscopia.	Evitar complicaciones, no tratarlas. Entrenamiento con endoscopia. Colaboración multidisciplinaria.
Nakao y cols ²⁵⁵	Resultados de la endoscopia con adenomas grandes. - AHNF. Endoscopia.	Resección intracapsular es segura y efectiva en adenomas blandos.
Messerer y cols ²⁵⁶	Resultados y morbilidad de endoscopia vs. microcirugía. - AHNF. Endoscopia y microscopio.	Mayor GR. Mejores resultados endocrinológicos.
Gondim y cols ²⁵⁷	Estudiar complicaciones. - AHNF + AHF. Endoscopia.	Procedimiento seguro. Trabajo multidisciplinar en equipo. Más experiencia: menos complicaciones.
Kumar y cols ¹⁶²	Resultados y complicaciones con endoscopia. - AHNF + AHF + Otras lesiones. Endoscopia.	Mejor visualización y mayor GR. Menos complicaciones. Curva de aprendizaje.
Chone y cols ²⁵⁸	Presentar su experiencia endonasal. - AHNF + AHF. Endoscopia.	Procedimiento seguro y efectivo. Baja morbilidad.
Paluzzi y cols ⁵	Valorar eficacia y seguridad. - AHNF + AHF.	Es un abordaje seguro y efectivo. Supera a microcirugía en recidivas e invasión supraselar/seno cavernoso. Complicaciones igual-menor a las mejores series microquirúrgicas.
Dallapiazza y cols ²⁴⁰	Estudiar resultados a largo plazo, sobre todo en las recurrencias. - AHNF. Endoscopia.	GR, complicaciones y necesidad de reintervención: igual que microcirugía.
Karppinen y cols ²⁵⁹	Comparar resultados de endoscopia vs. microcirugía. - AHNF. Endoscopia y microscopio.	Similares resultados. Tendencia a mejores resultados y menores complicaciones. Predictor de GR: Knosp, diámetro > 2 cm.
Bokhari y cols ²⁶⁰	Curva aprendizaje. - AHNF + AHF. Endoscopia.	Mejor visualización que microscopio. Con experiencia, GR y complicaciones similares a microcirugía. Mejores resultados con más experiencia. Nº casos necesarios: 30-40.
Jang y cols ²⁶¹	Evaluar eficacia y seguridad de cirugía endoscópica endonasal. - AHNF + AHF. Endoscopia.	Knosp, GR, diámetro y Ki-67: correlación con el tiempo libre de enfermedad. Diámetro, crecimiento paraselar y edad: más complicaciones.

Autor	Objetivos. Tipos de adenomas. Técnica	Conclusiones
Yildirim y cols ²⁴⁹	Resultados clínicos y endocrinológicos tras cirugía endonasal. - AHNf. Endoscopia.	Existen muchos déficits hormonales y visuales subclínicos. Mayor recuperación si cirugía precoz.
Zaidi y cols ²⁶²	Comparar resultados de microcirujano experto vs. endoscopista inexperto. - AHNf. Endoscopia y microscopia.	No diferencia entre ellos. Predictor de GR: Volumen tumoral. No predictor: Knosp, cirugía previa, técnica.
Magro y cols ²⁵⁰	Analizar complicaciones. - AHNf. Endoscopia.	Gran visión. Necesaria experiencia para evitar errores. Aceptable tasa de complicaciones.
Kim y cols ²⁴⁸	Valorar resultados. Buscar factores predictivos de resección. - AHNf. Endoscopia.	Predictores de RC: Knosp, diámetro máximo, cirugía previa, experiencia (>100 casos).
Cappelletti y cols ²⁶³	Necesidad de abordaje expandido según RM previa. Implicaciones de la consistencia del adenoma. - Endoscopia.	Adenomas más consistentes con recomendación de abordaje expandido: diámetro, reloj de arena, Knosp, captación heterogénea de GD, hemorragia, erosión del suelo selar o elevada profundidad selar.
TRANSSPHER ²¹⁰	Predecir RC. - AHNf. Endoscopia y microscopia.	Predictores de RC: diámetro > 40 mm, extensión nodular y Knosp 3-4. Predictores de nuevo déficit hormonal: volumen y Knosp.
Castaño-León y cols ²⁴⁴	Comparar endoscopia vs. microscopia. - AHNf + AHf. Endoscopia y microscopia.	Endoscopia es mejor en GR, control de hiperfunción hormonal, fístulas LCR, DI, hipopituitarismo y estancia.
Gerges y cols ²⁴⁷	Estudiar recurrencias y progresiones. - AHNf. Endoscopia.	Predictores de RC: edad, volumen > 1 cm³, Knosp, Ki-67 ≥ 3%. Predictores de recurrencia/progresión: Knosp, Ki-67.

En negrita, aquellos que encuentran factores preoperatorios relacionados con la resección. AHf: adenoma hipofisario funcionante. AHNf: adenoma hipofisario no funcionante. GR: grado de resección. RC: resección completa. GD: gadolinio. LCR: líquido cefalorraquídeo. DI: diabetes insípida.

Muchos de estos trabajos incluyen AHNf y AHf^{5,244}, o incluso adenomas intervenidos por vía endoscópica y microscópica^{201,256}, por lo que las cifras y conclusiones han tenido que ser trabajadas del total de pacientes y extraídas de los datos del artículo. Son pocos los que incluyen solamente AHNf intervenidos por vía endoscópica^{247,264}. Queremos destacar la importancia de separar AHf de AHNf, ya que los objetivos de cada cirugía son diferentes y la agresividad con que deben ser tratados unos y otros no es la misma: la curación de un AHf pasa por una cirugía radical tras la cual la aparición de un nuevo déficit hormonal es un problema menor si se cura el adenoma productor de hormonas; en cambio, en la cirugía de un AHNf el objetivo fundamental suele ser liberar la vía óptica extirpando todo el adenoma que sea posible, pero no es necesaria la agresividad que hay que emplear en los

AHF. Otra razón por la que no se pueden mezclar distintos tipos de adenoma es que los AHF tienen tamaños mucho menores que los AHNF ya que se suelen descubrir por hiperfunción hormonal sin dar tiempo a producir síntomas compresivos, y por ello las series que los incluyen tienen un menor tamaño de sus adenomas y menor porcentaje de invasión del seno cavernoso.

Podemos observar en dicha tabla que los objetivos son muy variados, centrándose la mayoría de ellos en comparar los resultados de una serie endoscópica con una microquirúrgica, o en analizar las complicaciones del abordaje endoscópico. Sólo 5 artículos llegan a conclusiones respecto a factores predictivos de resección, con resultados bastante heterogéneos en cuanto a dichos factores predictivos. Además, los posibles factores eran muy diferentes de unos a otros, y la metodología para llegar a los resultados también distinta y a veces discutible.

En la figura 56 filtramos estos 25 artículos de acuerdo a dos elementos que consideramos fundamentales para poder comparar resultados de distintas series y poder obtener conclusiones fiables en cuanto a factores predictivos de resección:

- Filtro 1: trabajos que también muestran el porcentaje de adenomas con grado de Knosp 3 y 4 (13 artículos), imprescindible para comparar tasas de resección completa ya que el grado de Knosp o la invasión del seno cavernoso ha sido el factor que más veces ha aparecido como influyente en el GR, tanto en series antiguas microscópicas como en series endoscópicas más recientes.
- Filtro 2: trabajos que realizan las mediciones del adenoma mediante volumetría precisa (3 artículos). Consideramos que la medición del diámetro tumoral máximo no es suficiente (las definiciones de micro y macroadenoma son muy pobres), y que la medición del volumen debe ser lo más exacta posible cuando queremos obtener conclusiones fiables.

De estos tres artículos que cumplen los requisitos marcados, solamente el TRANSSPHER²¹⁰ estaba dirigido a identificar los factores relacionados con el grado de resección, ya que el de Cappelletti y cols²⁶³ estudiaba la necesidad de realizar un abordaje expandido en función de la consistencia del adenoma, y el de Zaidi y cols²⁶² tenía como objetivo comparar los resultados obtenidos por vía endoscópica por parte de un endoscopista poco experto frente a la vía microquirúrgica realizada por otro con larga experiencia en la vía. Los 25 trabajos que incluían el porcentaje de casos de RC eran retrospectivos excepto el estudio TRANSSPHER²¹⁰, el único prospectivo que se ha publicado hasta la fecha.

Por tanto, los factores predictivos de RC de AHNF por vía endoscópica no están nada claros, apuntando la mayor parte de estudios a la influencia del grado de Knosp y observándose muchos otros factores diferentes en los distintos estudios existentes.

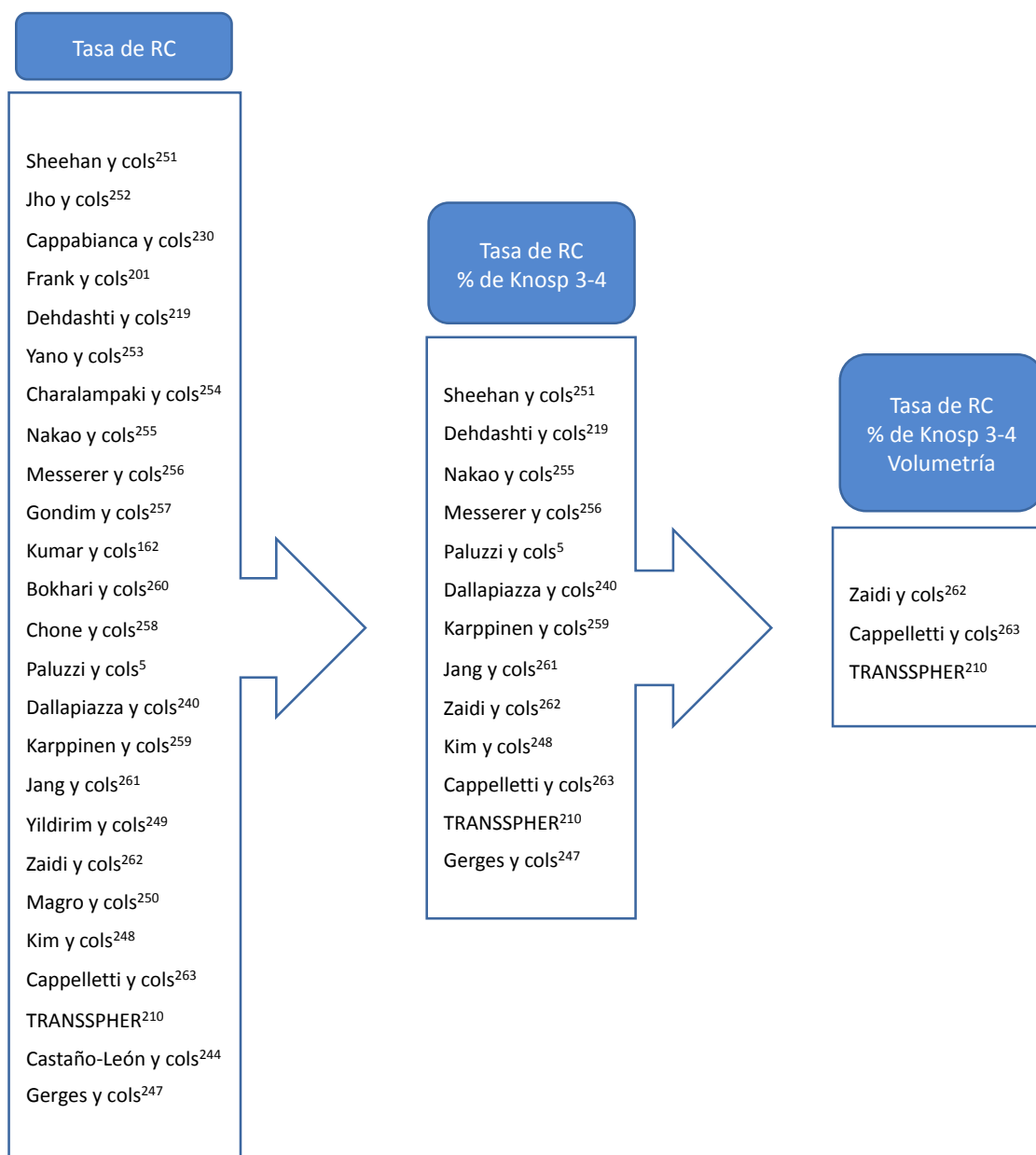


Figura 56. Publicaciones existentes que incluyen adenomas hipofisarios no funcionantes operados por vía endoscópica endonasal para los cuales se puedan obtener al menos el dato del porcentaje de casos de RC. Algunos de ellos indicaban cuántos adenomas tenían un grado alto de Knosp (3,4) y muy pocos habían realizado la medición del volumen tumoral con un método preciso. Solamente el TRANSSPHER cumplía los requisitos considerados fundamentales y además tenía como objetivo descubrir factores predictivos de RC o que influyan en el GR.

1. EPIDEMIOLOGÍA

La distribución en cuanto a edad es similar a lo publicado en la literatura científica: en nuestra serie la edad media es de 54,7 años, mientras que en otras la cifra oscila desde una media de 47 años⁵⁶ hasta los 68,7 años la serie de pacientes de mayor edad⁵⁸. El reciente metaanálisis de Yu y cols⁶⁴ que incluía 3847 pacientes con el diagnóstico de AHNF muestra una edad media de 57,7 años⁶⁴. Aunque no hemos encontrado ningún estudio en el que la edad del paciente en el momento de la cirugía influya sobre las probabilidades de realizarse una RC, lo incluimos en el análisis estadístico porque cuando se operan AHNF en personas de avanzada edad el objetivo suele ser lograr una descompresión efectiva de la vía visual; una vez logrado, más que buscar una resección completa, se intenta acortar la cirugía y evitar riesgos innecesarios al considerar que un pequeño resto de adenoma tiene pocas probabilidades de volver a producir síntomas en una persona que teóricamente tiene menos años de esperanza de vida que una persona joven. No obstante, en nuestro estudio comprobamos que la edad en el momento de la cirugía no influía sobre las probabilidades de realizarse una RC.

Respecto al sexo, hemos encontrado una proporción ligeramente mayor de hombres que mujeres (55/45), pero las publicaciones existentes ofrecen datos poco homogéneos ya que podemos encontrar series con el doble de hombres que mujeres⁵⁴, y otras con el doble de mujeres que hombres⁵⁶, aunque lo habitual es que la proporción sea más equilibrada^{57,60,61}. Se desconoce la razón para hallazgos tan diferentes, pero probablemente sea debido a que la mayoría de estudios están realizados en una zona poblacional circunscrita concreta con sus características propias, y a que los distintos estudios presentan tasas muy variables de casos sintomáticos. Además, puede haber un sesgo debido a los criterios existentes en diferentes centros para realizar pruebas radiológicas en función de los síntomas de los pacientes. En el extenso metaanálisis mencionado previamente⁶⁴ predominaban los varones con un 57%, frente al 43% de mujeres. Probablemente sea esa la proporción más fiable dado el gran número de pacientes incluidos en ese estudio.

La proporción de AHNF dentro del total de adenomas operados en el periodo de tiempo estudiado fue del 57,1%, una proporción habitual en comparación con otras series quirúrgicas de adenomas hipofisarios, que oscilan entre el 47%²⁵⁷ y el 64,7%⁵

2. ANTECEDENTES PERSONALES

Entre los antecedentes personales que pudiesen implicar una limitación en las probabilidades de realizar una RC, considerábamos que haber recibido previamente radioterapia o cirugía en la región selar o nasal podían influir en los resultados:

- Radioterapia previa: como solamente eran 3 casos, sería necesaria una muestra más amplia para determinar su posible influencia. Este dato no se recoge en la mayoría de trabajos publicados, oscilando entre el 0 y el 4,5%²⁶¹. No obstante, en base a la experiencia acumulada y a otras publicaciones, la radioterapia previa dificulta la intervención al haber un mayor componente fibrótico en la zona radiada, que puede enlentecer la cirugía y teóricamente limitar el GR, aunque en ningún estudio se han obtenido datos estadísticamente significativos²⁴⁸.
- Cirugía nasal previa: no tuvo incidencia en la capacidad de resección. Por un lado eran pocos casos para obtener una diferencia significativa, y además, el hecho de que un paciente estuviese operado previamente de poliposis, sinusitis o desviación del tabique nasal sólo puede enlentecer la realización del abordaje por tener alterada su anatomía normal (la utilización de neuronavegador puede ser de ayuda). De hecho, en ocasiones incluso nos permitía reducir los tiempos quirúrgicos al tener unas fosas nasales más amplias que permitían trabajar con mayor facilidad.
- Cirugía hipofisaria previa: el 20% de los pacientes habían sido operados previamente por la vía transesfenoidal, con lo cual la anatomía estaba alterada y a veces irreconocible. Si desde la intervención previa había transcurrido más de 1 año, hemos encontrado un crecimiento óseo en la entrada al cráneo que cerraba el acceso, pero que al tratarse de un hueso neoformado, no tenía las características anatómicas normales. La fibrosis de las partes blandas también distorsiona mucho la anatomía, y además el adenoma suele estar más adherido a las estructuras anatómicas circundantes. Por ese motivo en las reintervenciones se ha utilizado neuronavegación intraoperatoria, a pesar de lo cual el antecedente quirúrgico en la región selar influía negativamente en las probabilidades de realizar una resección completa ($p=0,005$). Probablemente la principal razón sea que si en la primera cirugía fuimos incapaces de realizar una RC, en otro intento posterior tampoco lo podremos conseguir, debido a la invasividad del adenoma, especialmente en el seno cavernoso.

Los resultados publicados en otras series son variados. Aunque algún estudio ha mostrado la repercusión negativa de una cirugía previa en las probabilidades de realizar una RC²⁴⁸, son más los que no han encontrado dicha relación^{262,264}. Si comparamos con otros estudios vemos que nuestra tasa del 20% de pacientes intervenidos previamente es más elevada que en la mayoría de series, que se mueven por debajo del 10%. Por ejemplo en el TRANSSPHER solamente se habían operado previamente el 7,9% de los casos²¹⁰ y en la reciente publicación de Gerges y cols²⁴⁷ sobre 190 AHNF, el 10% eran reintervenciones.

3. CLÍNICA

Los síntomas en el momento del diagnóstico eran similares a los publicados en otras series, salvo que nosotros observamos un porcentaje de afectación visual (62%) superior a muchas de ellas, y solamente un 7% de los casos operados eran incidentalomas, una cifra bastante inferior a lo habitual²¹⁰.

Resulta llamativo que en muchas series de AHNF el porcentaje de casos asintomáticos se acerca al 30%^{72,265,266}, como en el estudio TRANSSPHER²¹⁰ (28%), o el 29,5% de la serie de Gerges y cols²⁴⁷. Nuestra baja tasa de incidentalomas operados es debido a que no se indicaba el tratamiento quirúrgico de los AHNF salvo que produjesen síntomas, contactasen con la vía óptica o hubiesen crecido durante el seguimiento; consideramos que son las indicaciones quirúrgicas adecuadas, ya que el crecimiento de muchos adenomas a lo largo del tiempo es nulo o mínimo, y si el seguimiento es adecuado se puede llevar a cabo la cirugía antes de que aparezca afectación del campo visual, ya que los cambios en la RM siempre van a preceder a los cambios clínicos visuales en los pacientes que se ha indicado tratamiento conservador^{106,267,268}. Aunque no hay evidencia científica de la pauta a seguir¹³⁵, la tendencia actual y las indicaciones de las guías de actuación se ajustan a las que hemos seguido en nuestros pacientes²⁶⁹. La existencia de alteraciones hormonales es solamente una indicación relativa, ya que dichos déficits mejoran con poca frecuencia a pesar de la cirugía.

El segundo síntoma más frecuente fue la cefalea (42%), que se debía a expansión supraselar del tumor o a la existencia de alguna zona hemorrágica en el interior de tumores con escasa expansión supraselar. No obstante, la existencia de sangre intratumoral no siempre se acompañaba de cefalea (14 de 40 pacientes con sangre intratumoral no la presentaban), aunque la incidencia de la cefalea se correlacionaba directamente con el porcentaje de sangre intratumoral (75% si el volumen de hemorragia era superior al 50% del adenoma, 60% si era inferior al 50%, y 25% si no mostraban sangre intratumoral). La cefalea es también el síntoma más frecuente en casi todas las series publicadas (19-75%)^{77-79,101}, y aunque es

imposible de demostrar el mecanismo por el que se produce, todos los autores la atribuyen a expansión supraselar en la mayoría de los casos, aunque no guarda relación directa con el tamaño tumoral⁷³.

El cuadro clínico que prácticamente siempre se acompaña de cefalea es la apoplejía hipofisaria, aunque en nuestra serie un paciente no la refería. Dentro de los trabajos publicados de AHNF intervenidos quirúrgicamente, la incidencia de apoplejías es similar a la encontrada en nuestra serie^{99,106,270}. Ante el diagnóstico de apoplejía hipofisaria, el tipo de adenoma subyacente más frecuente es el AHNF, presente en el 45-82% de los casos^{87-89,123,271,272}.

El tercer grupo de síntomas más frecuente es el relacionado con alteraciones endocrinológicas. Aunque las alteraciones hormonales se discutirán con detalle en el apartado correspondiente, el hecho de que solamente menos de la mitad de los pacientes con alteraciones analíticas hormonales de origen hipofisario presentasen algún síntoma relacionado con ello es fácilmente explicable porque muchos de esos déficits o hiperprolactinemias eran leves y no dio tiempo al paciente a detectar los síntomas correspondientes; es decir, se trataba de alteraciones hormonales subclínicas.

Los hallazgos neurooftalmológicos también serán discutidos con detalle en el apartado correspondiente.

4. ENDOCRINOLOGÍA

En cuanto a las alteraciones hormonales detectadas preoperatoriamente, todas ellas se encuentran dentro de las incidencias publicadas, aunque en el límite bajo de las mismas^{100,101}. Llama especialmente la atención nuestra baja incidencia de déficit de GH (32%) respecto a lo publicado en la literatura¹¹³. Creemos que dicha discrepancia es debida a que el diagnóstico de déficit de GH no se realiza de la misma forma en todas las series al estar influida su interpretación por la edad del paciente y los estándares habituales de cada laboratorio. En una serie que incluía 331 pacientes, Kim y cols²⁴⁸ han publicado incidencias de déficit de GH en el 40,7% de los pacientes, ACTH en el 27,8%, TSH en el 18,7% y gonadotropinas en el 61,9%. Magro y cols²⁵⁰ publicaron las siguientes incidencias en su estudio de 300 AHNF: déficit de ACTH 32,7%, TSH 34,3% y gonadotropinas 40%. Por tanto, podemos encontrar bastante variabilidad entre los diferentes estudios, y muchos no recogen los datos respecto a GH y/o gonadotropinas, probablemente por su difícil diagnóstico e interpretación analítica.

De los nuevos déficits hormonales producidos en la cirugía el más frecuente es la insuficiencia adrenal secundaria, con un 18% a los 12 meses, aunque a los dos meses este incremento había sido

hasta casi el doble, lo que pone de manifiesto el hecho de que en muchos casos el hipocortisolismo postoperatorio es transitorio. Además, a todos los pacientes se les administraba hidroaltesona profilácticamente, y esto probablemente ha hecho que su retirada se demorara más de lo necesario en algunos casos. Dicha transitoriedad del déficit también hay que tenerla en cuenta para la diabetes insípida: 11% de casos nuevos a los 2 meses, y 4% a los 12 meses.

En nuestro intento de correlacionar con la evolución hormonal el estado del tallo y la glándula antes y después del tratamiento quirúrgico (centrado/desviado/no visible), y el cambio producido en ellos tras la intervención, no obtuvimos ningún resultado estadísticamente significativo que permitiese predecir la evolución hormonal tras la cirugía. Aunque el resultado no ha sido el esperado, no existen estudios que hayan valorado la disposición del tallo hipofisario, por lo que consideramos que es importante comentar el hallazgo. En la figura 57 mostramos un caso como ejemplo de la evolución del tallo hipofisario tras la cirugía junto con otros de los aspectos analizados.

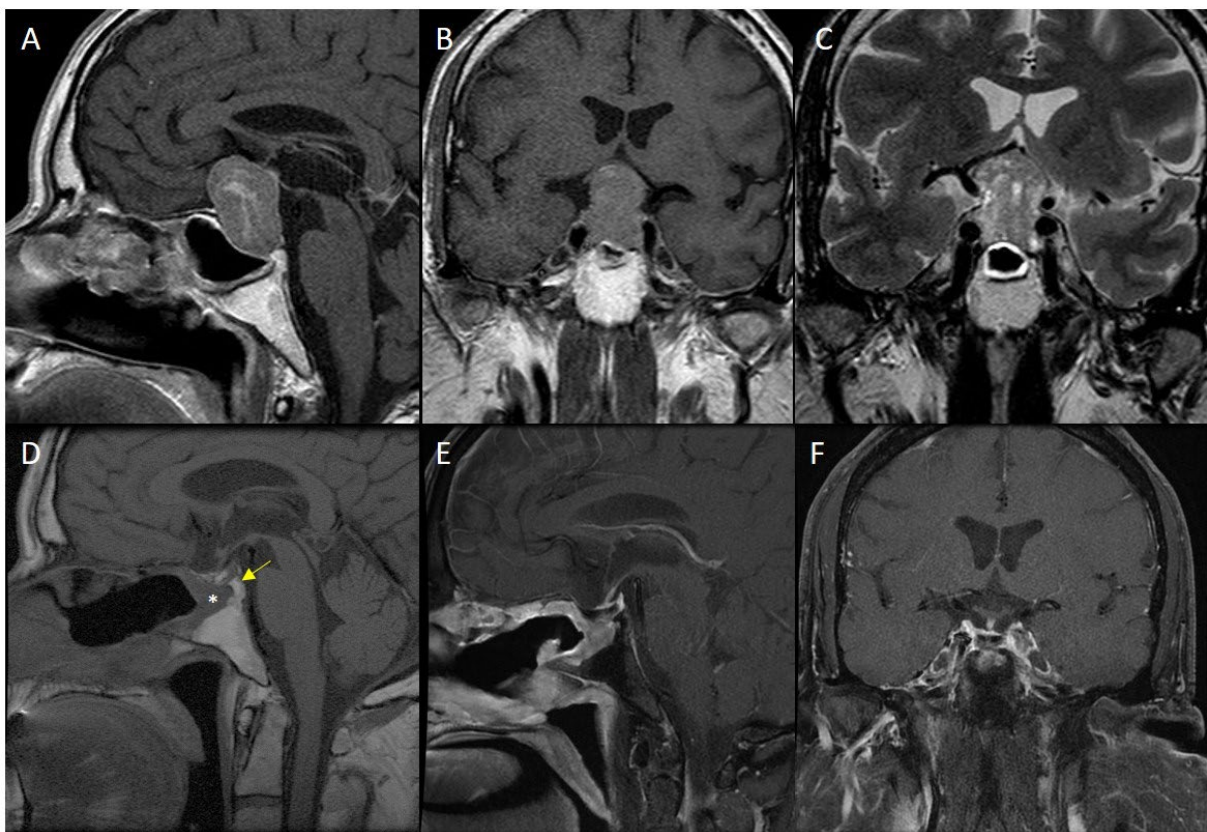


Figura 57. A. Macroadenoma con expansión supraselar y compresión de la vía óptica. B. No podemos localizar el tallo hipofisario ni la glándula, debido al gran volumen tumoral. C. Señal predominantemente hiperintensa en T2, con zonas microquísticas. D. Imagen postoperatoria. Flecha: grasa intraselar utilizada en la reconstrucción. *: Reepitelización del suelo selar tras colocar un colgajo pediculado nasoseptal, con engrosamiento mucoso. E. RM con gadolinio postoperatoria. No se observan restos tumorales. F. Coronal T1 postoperatorio. Se observa el tallo hipofisario centrado tras la exéresis del adenoma.

Algunos estudios han encontrado relación entre la salida de LCR intraoperatoriamente y la aparición de DI^{250,273}; probablemente debido a que la necesidad de realizar una intensa manipulación quirúrgica para extirpar un adenoma conlleva un mayor efecto traumático sobre el tallo hipofisario y el diafragma selar.

La tasa de mejoría postoperatoria de los déficits hormonales existentes es muy baja, que como mucho, pueden compensar los nuevos déficits que aparecen. Por tanto, el objetivo de la resección de una AHNF nunca va a ser lograr la recuperación funcional glandular, algo que debemos transmitir al paciente que va a ser intervenido.

Aunque varias series quirúrgicas mostraron que el hipopituitarismo puede mejorar después de la cirugía transesfenoidal hasta en un 50%²⁴⁸, un nuevo déficit hormonal aparece entre el 5% y el 58% de los pacientes operados²⁴⁸. Por lo tanto, las guías de la Endocrine Society¹⁰² también indican que la presencia de hipopituitarismo sólo puede considerarse como una indicación quirúrgica relativa en pacientes con AHNF.

El estudio TRANSSPHER²¹⁰ muestra la aparición de nuevos déficits hormonales en el 9,7% de los casos, y mejoría en el 21,5% de ellos. Son unos resultados excelentes si los comparamos con todas las publicaciones existentes, resultando especialmente llamativa la evolución del eje adrenal tras la cirugía: sólo se produjo insuficiencia adrenal secundaria en el 3% de los pacientes, y se corrigió en el 29,4% de aquellos que presentaban insuficiencia adrenal preoperatoriamente. Quizá la explicación se encuentre en el bajo porcentaje de grados altos de Knosp de esta serie, y por supuesto, en la amplísima experiencia que tienen todos los cirujanos que han participado en dicho estudio: sólo el 36,7% de los pacientes fueron operados por neurocirujanos con una experiencia de entre 200 y 500 casos. El 63,3% restante habían operado previamente al menos 500 pacientes por vía endoscópica transesfenoidal. En este estudio encontraron que los factores que se relacionaban con la aparición de un nuevo déficit hormonal eran el mayor volumen tumoral y el alto grado de Knosp (3, 4), probablemente debido a la alta correlación que existe entre ellos. No detectaron factores relacionados con la mejoría o curación de déficits hormonales.

En general, una minoría de los pacientes intervenidos de un AHNF experimentan mejoría de la función hipofisaria. La capacidad de la glándula hipofisaria para recuperar su función neuroendocrina después de la cirugía transesfenoidal es un fenómeno poco conocido. Varios estudios retrospectivos que evalúan la cirugía transesfenoidal por vía microscópica o endoscópica han demostrado que entre el 24% y el 35% de los pacientes mejoraban al menos en un eje hormonal^{210,273,274}. Estos estudios demostraron que la insuficiencia suprarrenal fue la deficiencia con más probabilidades de recuperarse, aunque lejos del 29,3% reportado por el estudio TRANSSPHER²⁷⁵. La mayoría muestran

tasas más modestas: es llamativa la discordancia tan grande con otras series quirúrgicas de AHNF, como por ejemplo en el trabajo de Kim y cols²⁴⁸, que en 331 casos encontraron la mejoría de al menos un eje hormonal en el 15,5% de los casos operados y un empeoramiento de al menos un eje del 32,9%. Laws y cols²⁷⁶ publicaron una tasa del 7,4% de recuperación glandular tras una media de 14 meses después de la cirugía en una serie de 80 pacientes con diferentes tipos de adenomas. Las diferencias observadas entre los distintos estudios en las tasas de recuperación podrían ser atribuibles a factores anatómicos del tumor, técnica quirúrgica y diferencias entre centros en cuanto a los protocolos de las pruebas endocrinológicas.

Si bien el estudio TRANSSPHER no identificó ningún predictor de la recuperación de la glándula después de la cirugía, otros autores han investigado este aspecto tras cirugía con microscopio, y encontraron varias correlaciones. Webb y cols²⁷⁷ observaron que la invasión tumoral y la presencia de tumor residual fueron predictivos negativos de recuperación hipofisaria. Fatemi y cols²⁷³ encontraron en un análisis multivariante que la menor edad, ausencia de salida de LCR intraoperatoria y ausencia de hipertensión arterial eran factores predictivos positivos de la recuperación de la glándula. Los pacientes con tumores de menor tamaño también parecen tener una mayor probabilidad de recuperación hipofisaria²⁷⁴. Algunos autores han teorizado que el potencial de recuperación de la glándula está relacionado con la presencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y su impacto en la vascularización hipofisaria²⁷³.

En otras investigaciones anteriores, el tamaño tumoral (<2 cm), la menor edad y el mayor volumen glandular preoperatorio son predictores favorables de recuperación hormonal^{248,273}.

Por tanto, el tamaño tumoral preoperatorio es el factor que mayor influencia parece tener en cuanto a la predicción de la evolución hormonal postquirúrgica; es el factor común a casi todas las publicaciones que estudian factores preoperatorios relacionados con la evolución hormonal: cuanto mayor sea el tamaño de la lesión nos encontraremos una glándula más comprimida y distorsionada anatómicamente, con lo cual su diferenciación del tejido patológico será más difícil. La importancia del tamaño tumoral es todavía mayor cuando existe crecimiento supraselar, ya que obliga a manipular la zona más frágil de la glándula (el tallo hipofisario) que además es la zona de entrada de la mayor parte de la vascularización glandular.

Otro aspecto importante que hemos observado es la repercusión de las complicaciones hormonales inmediatas (diabetes insípida, SIADH, hiponatremia) sobre la estancia media. Se trata de la circunstancia que más influye sobre ella, por encima de la aparición hematomas en el lecho postoperatorio, aparición de infecciones, intervenir tumores más voluminosos o llevar a cabo cirugías en personas de mayor edad. La estancia no se prolonga por una situación de gravedad del paciente sino

por la dificultad que existe para normalizar estas alteraciones hormonales. Por ejemplo, para controlar de forma estable las alteraciones de la secreción de ADH se suele requerir un cambio de dosis diaria en función de los datos del balance hídrico, osmolalidad y concentración de sodio en sangre y orina, ya que además de que no sabemos en cada paciente la dosis exacta que necesita, se producen cambios en el funcionamiento de la glándula, que va experimentando un proceso de recuperación funcional que puede ser más o menos rápido.

5. NEUROOFTALMOLOGÍA

La evolución visual fue muy satisfactoria en casi todos los pacientes, destacando sólo un caso de empeoramiento tras la cirugía, que se produjo en una reintervención de una paciente con miopía magna y maculopatía grave; creemos que fue debido a un fenómeno isquémico que afectó parcialmente a la visión de un ojo. En el 83,9% de los pacientes se objetivó una mejoría del campo visual, y la recuperación de otros pares craneales afectados se había logrado a los 6 meses en el 88,9% de los casos.

Nuestros resultados se encuentran en el límite alto de mejoría respecto a la literatura, lo cual creemos que es debido al control oftalmológico estricto al que son sometidos y al valor pronóstico del OCT, que nos marca la necesidad de una cirugía precoz en casos reversibles^{129,278}.

Las tasas de afectación campimétrica en el momento de la cirugía son elevadas, aunque con una variabilidad importante. Resulta muy llamativa la escasa incidencia del estudio TRANSSPHER²¹⁰ (42,4%), aunque encaja con el hecho de que el 29,9% sean incidentalomas y que el porcentaje de grados altos de Knosp sea tan bajo.

Probablemente el dato más fiable sea el que se extrae del metaanálisis de 3847 pacientes con AHNF publicada por Yu y cols⁶⁴, donde el 57% de ellos presentaban afectación visual en el momento de la cirugía.

Dehdashti y cols²¹⁹ publicaron que tras la cirugía se produjo una mejoría del campo visual en el 91% de los pacientes (57% recuperación total, 34% parcial) y un 0% de empeoramiento. Encontramos similares resultados en otro trabajo que recoge la evolución postquirúrgica de 577 casos de AHNF, donde se observó mejoría del campo visual en el 92% de ellos, y en el 88% de los que presentaban afectación del III y/o VI par craneal²⁷⁹. En cambio, Kim sólo observa mejoría en el 63,4% de los

pacientes intervenidos y empeoramiento en el 2,7%. La pérdida de visión postoperatoria casi siempre se relaciona con la aparición de hematomas en el lecho que requieren evacuación urgente²⁵⁰. Gerges y cols²⁴⁷ reportan una tasa de mejoría tras la intervención todavía más baja, de tan solo el 51% de los pacientes, y un empeoramiento del 2,6%.

Las tasas de empeoramiento son bastante similares en todas las series: Paluzzi y cols⁵ observan un empeoramiento transitorio del 2,5% de los pacientes; casi todos se produjeron debido a la existencia de un hematoma en el lecho quirúrgico, recuperándose todos ellos tras la evacuación del hematoma, excepto aquellos que tenían una alteración visual previa, en cuyo caso el empeoramiento era definitivo.

Los estudios sobre la evolución de los campos visuales tras la cirugía muestran una variabilidad significativa de los parámetros de la prueba y del rendimiento del paciente. Los ajustes en la configuración de la campimetría pueden variar entre pacientes y hospitales, y algunos pacientes no mostraban el mismo grado de colaboración pre y postoperatoriamente²⁸⁰. Por tanto, no se debe confiar solamente en el resultado de una máquina automatizada, que siempre debe verificarse y complementarse con la valoración de un neurooftalmólogo²⁸⁰.

Hay mucha menos información disponible respecto a la afectación de los otros PPCC en el seno cavernoso. Dicha afectación aparece casi de forma exclusiva en los casos de apoplejía hipofisaria; en el trabajo de Paluzzi y cols⁵ sobre 555 adenomas hipofisarios funcionantes y no funcionantes, reportaron que los déficits preoperatorios de otros PPCC mejoran en el 95% de los casos y sólo empeoran de forma definitiva en el 0,2% de ellos, hallazgos similares a los de nuestro trabajo. En cambio, Dehdashti y cols²¹⁹ encontraron en su serie de 111 AHNF un 10% de pacientes con apoplejía hipofisaria y afectación de PPCC, de los cuales sólo el 66% mejoraron tras la intervención.

La aparición tras la cirugía de déficits de PPCC diferentes del nervio óptico es muy infrecuente, aunque algunos autores han publicado diplopias transitorias en relación con el sangrado de restos tumorales intracavernosos, más que con la manipulación directa del seno cavernoso y sus pares craneales²⁵⁰. Otra razón puede ser el exceso de empaquetamiento del seno cavernoso con material hemostático, algo que se produce en algunos abordajes transcavernosos que necesitan gran cantidad de hemostático en espuma tipo Floseal®. En cualquier caso, suelen resolverse espontáneamente en 48 horas.

6. PRUEBAS DE IMAGEN

6.1. Grado de Knosp

Los resultados que hemos obtenido respecto a la influencia del grado de Knosp sobre las probabilidades de realizar una RC están ampliamente descritos en la literatura: el grado de invasión del seno cavernoso es un factor que en la mayoría de los estudios realizados influye sobre el grado de resección. En nuestro caso, su significación estadística ($p < 0,001$) fue mucho mayor que para el resto de los factores que resultaron predictivos de RC, incluso con mayor repercusión que en otros trabajos publicados. Este hallazgo puede ser debido a la elevada proporción de grados altos de Knosp que hemos encontrado. Estas diferencias tan llamativas entre nuestros grados de Knosp y la mayoría de publicaciones tienen gran repercusión sobre la tasa de RC que se reporta en cada serie, algo que se discutirá ampliamente en el apartado de grado de resección.

En la mayoría de artículos publicados se agrupan los casos en Knosp alto cuando son de grado 3 y 4, porque globalmente tienen un alto porcentaje de invasión del seno cavernoso y es necesario un número mínimo de casos para poder realizar estudios estadísticos^{210,243,247,264,281}. Por esa razón nosotros también hemos hecho la agrupación de los dos grados altos de Knosp.

Es fundamental tener en cuenta la proporción existente de estos AHNF porque ha sido el aspecto que más ha influido sobre la resecabilidad de estos adenomas en la mayoría de las series publicadas. En nuestro trabajo, la proporción de grados altos de Knosp es muy elevada (45%). Muchas de las publicaciones que analizan los factores predictivos de resecabilidad no nos ofrecen los datos en cuanto a la distribución del número de casos por grado de Knosp, o muchos de aquellos que sí los publican, su frecuencia de grados altos es inferior a la que nosotros reportamos. Un ejemplo de trabajo con falta de datos esenciales es el metaanálisis de Ammirati et al³, en el cual no se recogen los grados de Knosp de los pacientes ni se separan adenomas funcionantes de no funcionantes, lo que hace imposible compararlo con otras series. Sucede lo mismo en otro metaanálisis más reciente de 2018²⁰², donde tampoco indican los grados de Knosp.

Hay trabajos que incluso mezclan resecciones por vía microscópica con otras por vía endoscópica. Por ejemplo, analizando trabajos realizados en hospitales de España, encontramos el trabajo

de Reyes y cols²⁴³ en el que incluían 193 adenomas de hipófisis, donde 103 eran no funcionantes. De ellos, el 35% eran un grado de Knosp 3 y 4. Otro trabajo también llevado a cabo en nuestro país, Sanmillán y cols²⁸¹ recogen 294 adenomas, de los cuales 191 son no funcionantes, con un porcentaje de grados de Knosp altos del 41,82%. Casi la mitad fueron intervenidos con microcirugía, con lo cual una vez más la heterogeneidad de los estudios hace imposible la comparativa.

En ambos estudios hay que tener en cuenta el sesgo existente al incluir adenomas funcionantes, ya que muchos de ellos son microadenomas en el momento de la cirugía. Y por otro lado, en los adenomas no funcionantes siempre el objetivo será la resección completa que logre la curación bioquímica, algo que no es crucial en los AHNF.

Del total de estudios que ofrecen tasas de RC con cirugía endoscópica para AHNF, sólo en 13 de ellos encontramos los datos respecto a los grados altos de Knosp. En dos de los estudios más importantes^{210,247} incluían un porcentaje de tan sólo el 16,4 y 16,9% de grados 3 ó 4. Aunque la media en los diferentes trabajos se sitúa en el 31%, las cifras oscilan entre el 9%²¹⁹ y el 50%²⁵⁹, que es el único estudio con tasas más altas que las de nuestro estudio.

A pesar de recogerse grupos heterogéneos en cuando a diagnóstico y porcentaje de casos en cada grupo de Knosp, son muchos los estudios que han encontrado una influencia significativa del grado de Knosp sobre el grado de resección²⁸¹, lo mismo que sucede en los estudios que incluyen exclusivamente AHNF intervenidos por vía endoscópica^{247,248,259,264}. Solamente hay un trabajo que estudió los factores predictivos de resección y no encontró relación con el grado de Knosp²⁶².

6.2. Volumen tumoral y diámetro máximo

Si exceptuamos los trabajos que incluyen adenomas funcionantes y aquellos que recogen únicamente adenomas gigantes (diámetro máximo mayor de 4 cm), las dimensiones y volúmenes de los adenomas son muy similares en las distintas publicaciones existentes.

En comparación con ellas, encontramos que nuestro diámetro máximo medio (27,3 mm) se encuentra entre las medidas publicadas por otros autores, que oscila entre los 25^{263,264} y 30,4 mm²⁵⁷. Respecto al volumen, éste se encuentra entre los 6,2 cm³²⁶³ y los 8,6 cm³²⁴⁷. El dato del volumen se ha publicado con menor frecuencia y casi siempre se ha obtenido con el método elipsoide, que

consideramos poco preciso. No obstante encontramos que el volumen medio de los adenomas de nuestros pacientes es casi igual al de la serie con AHNF de mayor volumen: $8,57 \text{ cm}^3$ ²⁸². En la tabla 16 del apartado de *Resultados* expresamos el volumen tumoral y diámetro máximo en mediana porque se trata de muestras no paramétricas, pero aquí nos referimos a la media para poder compararlo con lo publicado en otros trabajos.

Conviene destacar que el 10% de los adenomas eran gigantes (> 4cm de diámetro máximo), lo cual es superior a la mayoría de series publicadas de AHNF²¹⁰, y que tiene correlación lógica con el elevado porcentaje de grados altos de Knosp que hemos encontrado. Solamente hemos tenido un caso de microadenoma (<1 cm): se trataba de una paciente con elevación de GH que en la inmunohistoquímica no se observaba expresión hormonal.

El volumen tumoral y el diámetro máximo no influyen de forma significativa en la resección tumoral. Aunque en el análisis bivalente ambas variables tenían una influencia significativa, tanto el volumen ($p=0,002$) como el diámetro máximo ($p=0,011$), al analizarlos mediante regresión logística multivariante, dejaban de tener significación estadística en favor del grado de Knosp ($p<0,001$). En las figuras 50 y 51 incluidas en el apartado de *Resultados* se recogen las gráficas que muestran la correlación entre volumen, diámetro y grado de Knosp. La intensa correlación existente entre ambas variables y el grado de Knosp, hace que no sea necesario tenerlas en cuenta: el grado de Knosp es mucho más potente (OR 23,29), y a mayor volumen/diámetro tumoral, mayor grado de Knosp.

Tanto el volumen como el diámetro máximo han sido publicados como factores influyentes en el GR, pero con escasa consistencia entre distintos trabajos, y más aun teniendo en cuenta que en algunos de ellos ni se incluía el grado de Knosp entre las variables estudiadas. Es curioso que en las publicaciones de Zaidi y cols²⁶² y Gerges y cols²⁴⁷ el mayor volumen del adenoma era un factor significativo que influía negativamente en las probabilidades de realizar una RC (pero el diámetro tumoral máximo no influía), mientras que en el TRANSSPHER²¹⁰ y en los trabajos de Kim y cols²⁴⁸ y Karppinen y cols²⁵⁹ sí que era factor significativo el diámetro máximo pero no el volumen tumoral. No es fácil encontrar una explicación a estos hallazgos tan diferentes, pero probablemente las diferentes proporciones de grados altos de Knosp, la utilización de diferentes métodos para medir volumen, los distintos criterios utilizados para definir la RC y la evidente y lógica correlación existente entre volumen-diámetro máximo-grado de Knosp sean los motivos que han dado lugar a estos hallazgos tan heterogéneos.

6.3. Distancia intercarotídea

Otra variable que analizamos fue la distancia intercarotídea, considerando que una menor distancia podía influir negativamente en la resección tumoral. Pero no solamente no sucedía eso, sino que la distancia intercarotídea era directamente proporcional al volumen tumoral, lo cual es lógico ya que en la mayoría de casos el adenoma se encuentra entre ambas arterias carótidas internas, y lo que hace es separarlas lateralmente por efecto masa. Aunque hay poca literatura publicada al respecto, nuestras mediciones de distancia intercarotídea media de 18 mm (8-33) son similares a los números publicados por Cappelletti y cols²⁶³ con una media de 21 mm (12-30), y por Mooney y cols⁴ con una media de 17 mm (9-27).

Existen también estudios que incluyen individuos sanos frente a pacientes con patología selar, encontrando curiosidades como que la distancia intercarotídea era menor en pacientes acromegálicos que en individuos sanos²⁸⁴, y observaron diferencias estadísticamente significativas entre mujeres y hombres en la población sana, siendo mayor la distancia intercarotídea en hombres²⁸⁴.

Un hallazgo interesante en otro trabajo es que en los pacientes con adenomas hipofisarios sin invasión del seno cavernoso, las arterias carótidas internas tendían a encontrarse más desplazadas que en aquellos casos en que existía invasión de seno²⁸³. También se ha descrito que en los casos de adenomas extensamente invasivos, tras la cirugía, la distancia intercarotídea se reducía de manera mucho más pronunciada que en aquellos adenomas sin invasión de seno cavernoso, posiblemente debido a la destrucción del tejido conectivo de soporte de la arteria carótida interna²⁸⁴.

En general, cuanto mayor es el tamaño del adenoma, más espacio existe entre las arterias carótidas internas, con lo cual nos permite trabajar mejor a pesar del mayor tamaño del adenoma. Por tanto, las publicaciones concluyen que como es lógico, la distancia intercarotídea es mayor en los casos de adenomas gigantes^{283,284}. El reciente estudio TRANSSPHER⁴ tampoco encontró una relación estadísticamente significativa entre la distancia intercarotídea y el grado de resección tumoral, coincidiendo con nuestros resultados. Por tanto, lo que influye en nuestra capacidad para extirpar un adenoma no es la distancia intercarotídea, sino la relación entre la distancia intercarotídea y el patrón de crecimiento del tumor y consistencia del mismo, lo cual podría ser un tema interesante de investigación. En la figura 58 se muestra uno de los casos con menor distancia intercarotídea que encontramos.

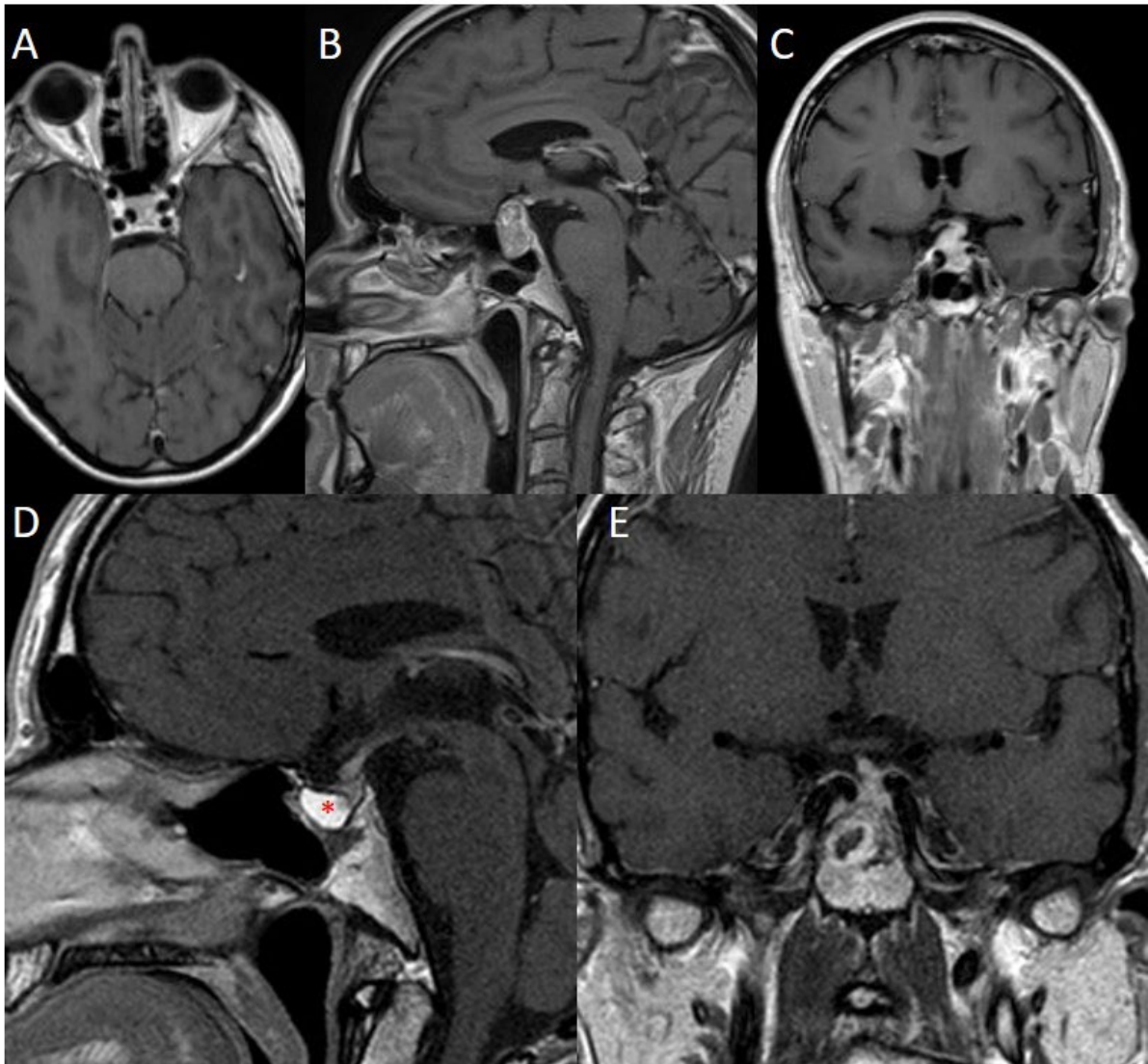


Figura 58. A. Imagen axial donde vemos la anómala posición medial de la ACI derecha y el reducido espacio intercaveroideo. B. Seno esfenoidal desfavorable con múltiples tabiques verticales y horizontales. C. Desplazamiento del tallo hipofisario con falsa imagen de engrosamiento del mismo, debida que está comprimido en sentido superior más que en sentido lateral. D. Imagen postoperatoria. *: grasa intraselar. E. Persiste desplazamiento del tallo tras la cirugía, aunque mucho más visible. Es un ejemplo de dudoso resto que nosotros consideramos como tumor residual. ACI: Arteria carótida interna.

6.4. Invasión supraselar y de clivus

La variabilidad en las cifras de ambos datos es amplia en la literatura, aunque casi siempre es más frecuente la afectación supraselar, que en algunas series es superior al 90%. Llama la atención que en el metaanálisis de Yu y cols⁶⁴ solamente encuentren un 53% de afectación supraselar.

En nuestro estudio ninguno de los dos factores resultó estadísticamente significativo como predictor de RC. Es evidente que cuanto mayor expansión exista del adenoma hacia las zonas circundantes más difícil será su exéresis, pero creemos que su significancia está incluida en el volumen tumoral y diámetro máximo por un lado, y en el grado de Knosp por otro. Como los parámetros de invasión supraselar y clival no hacen referencia al plano coronal, puede existir por ejemplo una gran expansión supraselar fácilmente extirpable si no invade de forma significativa los senos cavernosos.

El grado de invasión supraselar y del clivus tienen mucha importancia a la hora de adaptar el abordaje quirúrgico al caso a tratar: nos puede obligar a hacer un abordaje transplanum si existe un gran crecimiento supraselar, o nos puede obligar a hacer un abordaje transclival o transpterigoideo (plano coronal) si existe amplia afectación del clivus. Hacer una adaptación de nuestro plan quirúrgico a estos casos hace que la invasión supraselar y/o clival tengan menor repercusión sobre las probabilidades de realizar una resección completa.

6.5. Tipo de seno esfenoidal

Tampoco influía en el grado de resección el tipo de seno esfenoidal existente ($p=0,805$). La existencia de los tipos conchal, plano o tumoral pueden dificultar la resección, al menos desde un punto de vista teórico. En la realidad, con la utilización de neuronavegador y micro-Doppler, y la experiencia del equipo quirúrgico, la importancia del tipo de seno esfenoidal no va más allá de enlentecer la cirugía en los casos desfavorables. Es cierto que en la primera fase de la curva de aprendizaje puede ser más importante, pero en nuestro análisis al respecto tampoco observamos diferencias significativas.

Otro punto importante es recordar que siempre hay que estudiar detenidamente el seno esfenoidal en las pruebas de imagen preoperatorias para realizar la planificación quirúrgica adecuada y poder disponer del material que se va a necesitar.

6.6. Cintura tumoral

La existencia de una cintura tumoral tampoco influía en el grado de resección ($p=0,603$). Desde un punto de vista teórico, un índice alto en este valor podría limitar la resección, pero en nuestra serie el 58% de los pacientes no tenían cintura, y solamente el 10% tenían una cintura significativa superior a 1,2. Con esta distribución de resultados y el número de casos totales se entiende que

el resultado sea el obtenido, pero creemos que este apartado merece un estudio más detallado y amplio en el futuro, especialmente para ser analizado conjuntamente con otras variables como la consistencia tumoral: para hacer una buena resección de adenomas con cintura tumoral marcada es de gran ayuda que sean adenomas blandos y aspirables. Si no es así, sólo se podrá resecar una parte limitada del tumor salvo que se haga un abordaje expandido transplanum²⁶³.

La cintura tumoral como tal ha sido poco estudiada. Únicamente en el TRANSSPHER hacen un análisis sobre su repercusión sobre la resección del adenoma, donde tampoco encontraron que tuviera influencia estadísticamente significativa⁴. Otros estudios han incluido entre sus variables de estudio el aspecto radiológico en reloj de arena o muñeco de nieve en los cortes coronales de la RM, que sería el equivalente a la existencia de una cintura tumoral de al menos 1,5. Como en todas las series hay pocos pacientes con índice de cintura elevado es difícil obtener resultados estadísticamente significativos²⁵⁵.

6.7. Contenido hemorrágico

Respecto al contenido del adenoma, la existencia de mayor o menor componente hemorrágico no influía en el grado de resección ($p=0,188$). Generalmente los adenomas con componentes hemorrágicos son de fácil aspiración por su extenso contenido necrótico, pero a su vez es más difícil distinguir entre el remanente del tejido glandular normal y zonas necrótico-hemorrágicas residuales, con lo cual no hay diferencia en los resultados de GR respecto a los adenomas no hemorrágicos.

6.8. Nódulo tumoral

La extensión del adenoma a través del diafragma hacia el lóbulo frontal, temporal, fosa posterior o ventrículo plantea un desafío importante durante la cirugía transesfenoidal. La expansión nodular del tumor implica la existencia de una abertura en el diafragma, a través de la cual el tumor ha crecido para alcanzar el espacio subaracnoideo o el parénquima cerebral. Los hallazgos intraoperatorios sugieren que estos tumores invasivos tienen una cápsula tumoral mal definida y pueden poner en riesgo la corteza cerebral adyacente, vasos cerebrales, y nervios craneales, lo que limita la probabilidad de realizar una resección segura²⁸⁵. Nishioka y cols²⁸⁵ determinaron un “índice de extensión intracraneal” (el cociente entre el volumen de tumor intracraneal y el volumen de tumor total), que fue un predictor independiente del grado de resección en adenomas gigantes. Koutourousiou y

cols¹⁶³ también encontraron que esta medida se correlacionaba con el grado de resección en pacientes con adenomas gigantes. Goel y cols²⁸⁶ desarrollaron un sistema de clasificación de 4 grupos para adenomas gigantes definido por niveles de extensión y proponen una estrategia quirúrgica de manejo para cada grupo. Aunque existen diversos métodos para analizar las características expansivas de los adenomas, elegimos la extensión nodular porque es fácilmente reconocible en las pruebas de imagen y es menos probable que se superponga con otras características relevantes, como el volumen total del tumor o el grado de Knosp.

En nuestro estudio la existencia de expansión nodular tumoral fue levemente significativo en el análisis bivalente ($p=0,04$), pero perdió significancia en el multivalente. Esta es una diferencia con el reciente estudio TRANSSPHER⁴, aunque en dicho trabajo sólo tiene una potencia estadística leve, a pesar de que los autores le dan mucha importancia al predecir las probabilidades de una resección completa^{264,287}, hasta el punto de incluirlo para puntuar en su escala de predicción de RC. No conocemos otros estudios que lo hayan incluido en el análisis del GR de los AHNF.

6.9. Señal en T2

La señal en RM potenciada en T2 para los adenomas de hipófisis se correlaciona con un patrón granulado, contenido de colágeno, grado de fibrosis y acumulación amiloidea²⁸⁸, y varios estudios sugieren su correlación con la consistencia de los adenomas, aunque la mayoría de estudios están hechos en adenomas funcionantes, sobre todo en productores de GH²⁸⁹. Como los resultados de la literatura son poco claros y nada concluyentes^{263,290-292}, decidimos incluir en el estudio esta variable. Encontramos que la resección completa fue significativamente inferior tanto en análisis uni como multivalente en los casos de señal isointensa ($p=0,018$). Esto puede ser debido a la propia consistencia del tumor (habitualmente mayor si existe isointensidad), y especialmente a que los adenomas predominantemente quísticos, hemorrágicos o con necrosis, rara vez son isointensos, y este tipo de adenomas suelen ser más fáciles de extirpar, lo cual también pudimos comprobar en nuestros resultados.

Existen varios estudios sobre la influencia de la señal en la RM sobre el grado de resección del adenoma, o sobre sus características y comportamiento. Como hemos mencionado, la mayoría de ellos están realizados con adenomas funcionantes, como el trabajo de Potorac y cols²⁸⁹ sobre 297 pacientes con acromegalia, donde encuentran diferencias en tamaño, invasión de seno cavernoso y niveles de IGF-1, pero no pueden concluir si la señal preoperatoria en T2 tiene

influencia sobre el grado de resección. El reciente estudio de Dogansen y cols²⁸⁸ sobre diferentes tipos de adenomas funcionantes sólo puede concluir que la hiperseñal en T2 de los adenomas somatotropos hace que tengan mejor respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina, y la hiposeñal se acompaña de resistencia a agonistas dopaminérgicos por parte de los prolactinomas en mujeres.

Desde la utilización rutinaria de la RM, se ha buscado relación entre la señal de los adenomas y sus características intraoperatorias, apoyados en los estudios existentes que mostraron que la RM podía predecir la consistencia de los meningiomas²⁹². Así, ya en 1998 Fahlbusch y cols²⁹³ en una serie de 50 macroadenomas no encontraron correlación entre la consistencia tumoral y la señal en la RM.

El primer estudio que en sus resultados descubre que la isoseñal en T2 influye negativamente en las probabilidades de resección de un adenoma de hipófisis data de 1986, cuando Snow y cols²⁹⁴ publican una pequeña serie de pacientes donde encuentran que todos los adenomas de alta consistencia son isointensos en T2. Posteriormente, el mismo autor²⁹⁰ publica un trabajo sobre 42 adenomas que dividen en dos grupos de acuerdo a su consistencia: blandos y duros. Incluían adenomas funcionantes y no funcionantes, y observaron que todos los adenomas del grupo de duros eran isointensos en T2 y sólo el 8,5% de los blandos lo eran, concluyendo que si un adenoma es predominantemente isointenso en T2, tiene un 70% de probabilidades de tener una alta consistencia que dificulte de forma importante su exéresis. Posteriormente, en 1997, en otro trabajo que recoge solamente AHNF de alta consistencia, encontraron que todos ellos tienen una señal isointensa o levemente hiperintensa, ninguno presentaba invasión del seno cavernoso, y todos tuvieron que ser reintervenidos por restos supraselares adheridos al diafragma²⁹¹. Como crítica a este trabajo, hay que decir que sólo incluía 7 casos y eran de gran tamaño (entre 3 y 5 cm de diámetro máximo). En 2002 otro trabajo con 66 adenomas de consistencia fibrosa también encuentra la correlación existente entre la señal isointensa en T2 con la consistencia fibrosa en el acto quirúrgico y el alto contenido de colágeno en el estudio anatomopatológico²⁹¹. Además, descubrieron que esta asociación era mayor en los AHNF que en los funcionantes.

Iuchi y cols²⁹⁵ también estudiaron una serie de adenomas hipofisarios consistentes, concluyendo que aquellos homogéneamente hipointensos tienen más contenido de colágeno y eran firmes y fibrosos en la cirugía. También encontraron que los tumores más blandos tenían mayor contenido de agua y eran hiperintensos en T2, y que a medida que disminuía el contenido de agua y aumentaba el colágeno, la señal en T2 iba aumentando. De este modo concluyeron que los isointensos e hipointensos eran más fibrosos y consistentes.

Pero la literatura no es nada concordante, ya que Bahuleyan y cols²⁹² estudiaron 80 macroadenomas hipofisarios y llegaron a la conclusión de que la RM no tiene utilidad para predecir la consistencia de los adenomas hipofisarios.

En otro estudio²⁹⁶ de 100 adenomas encontraron siete que definieron como fibrosos, y no hallaron ningún dato en la RM preoperatoria que pudiera predecir la consistencia tumoral, aunque sí encontraron relación entre la alta consistencia tumoral y un mayor riesgo de hipopituitarismo preoperatorio e hipopituitarismo postoperatorio permanente.

En los últimos años también se ha trabajado sobre la influencia que la RM por difusión puede tener en la consistencia y resecabilidad de los AHNF. En un estudio con 30 casos²⁹⁷, encontraron que no existían datos estadísticamente significativos, pero llegaron a la conclusión de que la RM por difusión puede ser útil para predecir la dureza del adenoma, aunque por el contrario, no encontraron correlación con la señal de T2. También hay estudios que sugieren que la RM con difusión puede ser útil para diferenciar preoperatoriamente los adenomas funcionantes de los no funcionantes²⁹⁸.

Estos resultados tan dispares muestran que múltiples factores pueden influir en el la señal T2 de un adenoma, incluido el contenido fibroso, celularidad, proporción núcleo-citoplasma y cantidad de agua en el espacio extracelular. En la tabla 32 se resumen las principales publicaciones sobre la influencia de la señal de T2 sobre la resecabilidad de los AHNF.

Tabla 32. Revisión de la literatura respecto a la predicción de la consistencia de los adenomas hipofisarios no funcionantes con RM potenciada en T2.

Puede predecir la consistencia			No puede predecir la consistencia		
Autor	Año	N	Autor	Año	N
Snow y cols ²⁹⁰	1990	42	Fahlbusch y cols ²⁹³	1988	50
Iuchi y cols ²⁹⁵	1998	26	Chakraborty y cols ²⁹⁹	1993	12
Naganuma y cols ²⁹¹	2002	66	Bahuleyan y cols ²⁹²	2006	80
Yang y cols ³⁰⁰	2002	20	Thotakura y cols ²⁹⁶	2017	100
Smith y cols ³⁰¹	2015	36			

La hipointensidad en las imágenes de RM T2 puede ser causada por una hemorragia intratumoral, tejido fibroso, depósitos de amiloide, hierro, calcificaciones, melanina o fluido rico en proteínas²⁹⁶, aunque la cantidad de amiloide, tejido fibroso o hierro contenido en los hallazgos histológicos no parece estar relacionado con la hipointensidad en las imágenes ponderadas en T2. El tejido fibroso y la alta celularidad con un bajo ratio núcleo-citoplasma produce una disminución en la señal, mientras que un abundante espacio extracelular con tejido fibroso disperso puede causar un gran aumento en la señal de T2 debido a un aumento del agua libre²⁹⁸. Estos fenómenos pueden contribuir de manera diferente a la señal en T2, y por tanto, pueden limitar la utilidad diagnóstica de estas imágenes para la evaluación de adenomas fibrosos²⁹⁶.

Muchas de estas publicaciones obtuvieron resultados poco fiables probablemente debido al escaso número de casos incluidos, y a que se centraban en el estudio de tumores fibrosos y su correlación con la imagen de la RM. Aunque Naganuma y cols²⁹¹ definieron el tumor fibroso como aquel que contenía más de un 5% de colágeno, y la definición de adenoma blando se ha atribuido en estos trabajos a aquel fácilmente aspirable intraoperatoriamente, parecen conceptos poco objetivos que pueden inducir a error en los resultados obtenidos.

Además, ninguno de ellos estudiaba la correlación entre la señal y el grado de resección sin ser a través de la consistencia tumoral. Es probable que los tumores fibrosos estén más adheridos a las estructuras circundantes por lo que puede ser erróneo pensar sólo en la consistencia como el único factor limitante de la resección cuando se intenta correlacionar grado resección-señal en T2.

Aunque son necesarios más estudios para clarificar el mecanismo por el cual las fibras de colágeno se acumulan en los adenomas hipofisarios y los hallazgos de la literatura no son concluyentes, nuestro trabajo es, junto al TRANSSPHER²⁶⁴, el único que estudia la señal de adenoma en T2 en relación con el grado de resección. En TRANSSPHER no encontró diferencias significativas, aunque como se ha comentado a lo largo de la discusión, las peculiaridades del estudio TRANSSPHER son muchas y pueden hacer que no sea muy extrapolable a nuestro medio: baja tasa de grados altos de Knosp, muchos incidentalomas, baja tasa de afectación campimétrica, pocos casos eran reintervenciones, y la experiencia de los cirujanos era muy elevada.

7. GRADO DE RESECCIÓN

La resección media de toda la serie fue del 91,8% y la mediana del 98,88%. El dato del GR medio solamente ha sido publicado en el TRANSSPHER²¹⁰ con un 98,1%, en el estudio de Zaidi y cols²⁶² con un 99,2%, y en el trabajo de Cappelletti y cols²⁶³ con un 85,4%. En nuestro estudio alcanzamos la resección completa en el 49% de los casos, cifra que se encuentra en el límite bajo de la horquilla en las publicaciones existentes^{5,18,202,210,281}, que oscilan entre el 43,8% de Sheehan y cols²⁵¹ y el sorprendente 97% de Charalampaki²⁵⁴. Hay varios factores que explican que nuestra tasa de resección completa sea inferior a muchas de las publicaciones existentes:

- El 45% de los adenomas eran un grado Knosp 3 ó 4. En muchas de las series quirúrgicas publicadas no nos dan información de este dato, que es el más limitante para realizar una resección completa, y en los que lo tenemos, como en el estudio TRANSSPHER²¹⁰, sólo el 16,4% de los adenomas son Knosp grado 3 ó 4. Por tanto, para poder comparar las tasas de RC con fiabilidad, es necesario expresarlas en función del grado de Knosp, algo que sólo se puede obtener de los trabajos mostrados en la tabla 33.

Tabla 33. Publicaciones que recogen las tasas de RC para AHNF tratados con abordaje endoscópico en los cuales se puede extraer la proporción de pacientes para cada grupo del grado de Knosp.

Autor	N	Knosp 3-4	RC Knosp 0-2	RC Knosp 3-4	RC total
Dehdashti y cols ²¹⁹	111	9%	98/101 (97%)	0/10 (0%)	98/111 (88%)
Messerer y cols ²⁵⁶	82	42,7%	42/47 (89,3%)	19/35 (54,2%)	61/82 (74%)
Paluzzi y cols ⁵	359	27,9%	197/235 (83,8%)	44/124 (35,5%)	241/359 (65,3%)
Dallapiazza y cols ²⁴⁰	71	35%	41/46 (89,5%)	7/25 (28%)	48/71 (67%)
Karppinen y cols ²⁵⁹	41	50%	16/21 (76,2%)	7/20 (35%)	23/41 (56%)
Zaidi y cols ²⁶²	55	10,9%	41/49 (83,7%)	2/6 (33,3%)	43/55 (76,4%)
TRANSSPHER ²¹⁰	166	16,4%	124/139 (89,2%)	15/27 (55,5%)	139/166 (83,7%)
Gerges y cols ²⁴⁷	190	16,9%	122/156 (78,2%)	5/34 (14,7%)	127/190 (66,8%)
Pérez López	100	45%	43/55 (78,2%)	6/45 (13,3%)	49/100 (49%)

RC: Resección completa.

Vemos que hay series con tasas elevadas de RC que al separarlos por grado de Knosp, las cifras descienden mucho ya que presentaban una menor proporción de grados altos. Con este obligatorio ajuste vemos que nuestros resultados, aunque siguen estando más cerca del grupo de menor porcentaje de RC, se encuentran mucho más centrados entre todas las series existentes. Para los grados altos de Knosp nuestra tasa de RC es del 13,3%, cuando por ejemplo Dehdashti y cols²¹⁹ publican un 0% y Gerges y cols²⁴⁷ un 14,7%. En los grados bajos de Knosp nuestra tasa de RC es del 78,2%, exactamente la misma cifra que publican Gerges y cols²⁴⁷, por encima del 76,2% de Karppinen y cols²⁵⁹, y muy cerca de las de Zaidi y cols²⁶² y Paluzzi y cols⁵.

Hay otros estudios importantes como el de Gondim y cols²⁴⁶ que incluye 93 AHNF y obtiene la RC del 75,2% de los casos, aunque solamente el 13% tenían un grado alto de Knosp, pero no es posible obtener la tasa de resección completa para cada grupo. Es un claro ejemplo de tasa global inflada gracias a la baja proporción de grados de Knosp altos.

- El cálculo del volumen tumoral se realizó con software de postprocesado que permite delimitar el contorno de la lesión con gran precisión e incluso excluir estructuras englobadas por el tumor, como la arteria carótida interna; de este modo calcula el volumen única y exclusivamente del adenoma, y con gran exactitud. En cambio, el cálculo mediante el método de ecuación elipsoide ($A \times B \times C / 2$), en lugar de utilizar una segmentación corte por corte, se basa en los diámetros principales en los 3 planos ortogonales^{302,303}. El cálculo del volumen tumoral mediante el método de la ecuación solamente obtiene una aproximación del volumen, debido a que los adenomas casi nunca tienen esta morfología elipsoide. Además, varios autores consideran que se produce una subestimación del volumen calculado con el método elipsoide en comparación con el obtenido con el software de postprocesado³⁰³. Algún estudio sugiere que los valores obtenidos por ambos métodos son similares³⁰⁴, aunque parece sensato pensar que la precisión del método elipsoide es muy baja en comparación con el software.
- El volumen medio de los adenomas de nuestra serie es sólo 0,03 cm³ inferior a la serie de AHNF con mayor volumen medio²⁴⁷, y la tasa de adenomas gigantes (> 4 cm) es muy elevada en comparación a otras series: 10% frente al 4,9% del TRANSSPHER²¹⁰.
- En nuestro estudio se consideró la existencia de resto tumoral cuando al menos en un corte de la RM (en cualquier secuencia y proyección) veíamos una imagen sospechosa. El criterio de resto tumoral no es explicado en la mayoría de los trabajos, y en aquellos que los detallan, suelen considerar que había tumor residual sólo si se veía en dos cortes

consecutivos y se correlacionaba con la misma imagen en otro plano⁴. Es muy frecuente encontrar imágenes sospechosas y de difícil interpretación en la RM postoperatoria; nosotros hemos considerado que todas las imágenes sospechosas eran restos tumorales.

- El porcentaje de pacientes que habían sido intervenidos previamente es muy elevado (20%), sensiblemente superior a aquellas series que incluyen este dato. Por ejemplo, en el estudio TRANSSPHER²¹⁰ suponen solamente un 7,9% y Gerges y cols²⁴⁷ un 10%.
- Nuestra tasa de incidentalomas es muy baja (7%) en comparación con los demás estudios importantes donde suponen casi el 30% del total de casos operados^{247,264}. Relacionado con ello, en nuestra serie el 62% de los pacientes presentaban un déficit campimétrico, por encima de la media de los metaanálisis existentes⁶⁴ y muy por encima del 42,2% del TRANSSPHER²¹⁰. Es razonable pensar que al intervenir más adenomas sintomáticos, éstos tendrán mayor tamaño o afectarán en mayor medida a las estructuras circundantes.
- Se incluyeron los 100 primeros casos de AHNF operados por un mismo cirujano, con lo cual abarcamos gran parte de nuestra curva de aprendizaje. Pero obviamente se trata de un grado de experiencia mucho menor que la de los neurocirujanos incluidos en el TRANSSPHER o en el trabajo de Gerges y cols²⁴⁷.

Por tanto, aunque existen varios factores diferenciadores en nuestro trabajo, parece que la discrepancia más grande viene dada por la mayor frecuencia de invasión del seno cavernoso en grados altos de Knosp, porque nuestra interpretación de las imágenes ha sido más penalizadora, y por supuesto, porque nuestra experiencia no es la misma que la de los neurocirujanos del principal artículo con el que comparamos nuestra serie.

En la tabla 34 se incluyeron las series más importantes de adenomas hipofisarios no funcionantes intervenidos por vía endoscópica endonasal y que incluían las tasas de RC.

Tabla 34. Tasas de resección completa de AHNF intervenidos por vía endoscópica endonasal, ordenados cronológicamente.

Estudio	Año	País	N	RC	Knosp 3-4	Volumetría
Sheehan y cols ²⁵¹	1999	EEUU	16	43,8%	42%	No
Jho y cols ²⁵²	2001	EEUU	68	77,9%	-	No
Cappabianca y cols ²³⁰	2002	Italia	80	56,2%	-	No
Frank y cols ²⁰¹	2006	Italia	173	62,2%	-	No
Dehdashti y cols ²¹⁹	2008	Canadá	111	88%	9%	No
Yano y cols ²⁵³	2009	Japón	131	56%	-	No
Charalampaki y cols ²⁵⁴	2009	Alemania	75	97%	-	No
Nakao y cols ²⁵⁵	2011	Japón	43	47%	9,3%	No
Messerer y cols ²⁵⁶	2011	Francia	82	74%	42,7%	No
Gondim y cols ²⁵⁷	2011	Brasil	135	75,2%	-	No
Kumar y cols ¹⁶²	2012	Singapur	66	84,8%	-	No
Chone y cols ²⁵⁸	2014	Brasil	30	93,3%	-	No
Paluzzi y cols ⁵	2014	EEUU	359	65,3%	27,9%	No
Dallapiazza y cols ²⁴⁰	2015	EEUU	71	67%	35%	No
Karppinen y cols ²⁵⁹	2015	Finlandia	41	56%	50%	No
Bokhari y cols ²⁶⁰	2016	Australia	39	48,7%	-	No
Jang y cols ²⁶¹	2016	Corea	157	62,4%	44,6%	No
Yildirim y cols ²⁴⁹	2016	Turquía	160	90%	-	No
Zaidi y cols ²⁶²	2016	EEUU	55	76,4%	10,9%	Si
Magro y cols ²⁵⁰	2016	Francia	300	59%	-	No
Kim y cols ²⁴⁸	2017	Corea	331	74,9%	43,5%	No
Cappelletti y cols ²⁶³	2018	Italia	66	63,6%	39,4%	Si
TRANSSPHER ²¹⁰	2019	EEUU	166	83,7%	16,4%	Si
Castañón-León y cols ²⁴⁴	2020	España	58	50%	-	No
Gerges y cols ³⁰⁵	2020	EEUU	190	66,8%	16,9%	No

RC: resección completa.

8. FACTORES INDEPENDIENTES PREDICTIVOS DE RESECCIÓN COMPLETA

- El grado de Knosp es el más importante e influyente de ellos ($p < 0,001$, OR 25,65 con 95% IC de 7,19-91,52), y es el único que aparece en la mayoría de las series. Su potencia estadística es tan grande que las variables de volumen tumoral y diámetro máximo se convierten en secundarias. En los estudios sobre AHNF operados por vía endoscópica, son muchos en los que el grado de Knosp es el factor que más ha influido significativamente sobre el GR, encontrándose diferencias significativas entre los grados de Knosp altos y bajos: Dehdashti y cols²¹⁹ (RC 97% vs. 0%), Kim y cols²⁴⁸ (92,5% vs. 52,1%), Karppinen y cols²⁵⁹ (76,2% vs. 35%), y TRANSSPHER⁴ (88% vs. 51%). En nuestro estudio las tasas de RC para cada grupo de grados de Knosp es de 78,2% vs. 13,3%. Y solamente Zaidi y cols²⁶² no detectan que sea un factor predictivo de RC.
- Haber recibido cirugía hipofisaria previamente ($p = 0,023$, OR 5,81 con 95% IC de 1,18-26,35). No creemos que se deba a que los cambios de una cirugía previa impidan una buena resección, sino porque si en una primera cirugía no se logró hacer una RC, es improbable que en una segunda se pueda, teniendo en cuenta que la causa más probable de la resección incompleta es la invasión del seno cavernoso. Aunque publicaciones recientes que recogen más de 200 casos no concluyen que una intervención previa limite el grado de resección^{4,210}, existen diversas publicaciones y metaanálisis donde se observa que es más difícil lograr una resección completa en las reintervenciones, y con mayor tasa de complicaciones^{190,227,306}. Sí que obtiene resultados estadísticamente significativos Kim²⁴⁸, con una OR de 2,97 (1,76-5,02), mientras que en el TRANSSPHER²¹⁰ y en el estudio de Zaidi y cols²⁶² no encuentran diferencias significativas.
- La señal isointensa en secuencia T2 de RM dificulta la resección completa ($p = 0,034$, OR 3,75 con 95% IC de 1,11-12,71), probablemente debido a una mayor consistencia de estos adenomas, más adherencia a las estructuras adyacentes y a que los adenomas con componentes quísticos, necróticos y hemorrágico suelen ser hiper o hipointensos. Sólo el estudio TRANSSPHER estudia la repercusión de la señal en T2 sobre las probabilidades de hacer una RC, sin observarse en ese estudio una influencia significativa sobre la resecabilidad de los AHNF²⁶⁴.

Existen otros factores que en diferentes estudios influido significativamente en las probabilidades de realizar una resección completa:

- Volumen tumoral: es lógico pensar que así sea, aunque a mayor volumen tumoral, las probabilidades de invasión del seno cavernoso serán mayores, así como el grado de Knosp. En nuestro estudio se demuestra la correlación que existe entre volumen tumoral y grado de

Knosp, siendo este último el que más influencia estadística tiene, motivo por el cual no se considera que el volumen influya, siempre y cuando se tenga en cuenta el grado de Knosp. Ha resultado ser significativo en los estudio de Gerges y cols²⁴⁷ y Zaidi y cols²⁶².

- **Diámetro tumoral máximo:** al igual que el volumen tumoral, probablemente en correlación directa con el grado de Knosp y con el volumen tumoral, por eso no resulta significativo en muchas series. Los puntos de corte de diámetro elegidos para tener relevancia han sido 2 cm, o 4 cm. Ha resultado significativo en el estudio TRANSSPHER⁴ y en los de Kim y cols²⁴⁸ y Karppinen y cols²⁵⁹.
- **Experiencia del cirujano:** ha resultado significativa solamente en el estudio de Kim y cols²⁴⁸, estableciendo el punto de corte en 100 cirugías. A pesar de que este aspecto es difícil de analizar, ya que hace falta un elevado número de casos para obtener resultados fiables, el voluminoso estudio TRANSSPHER no encontró diferencias²⁶⁴, aunque hay que tener en cuenta que todos los cirujanos incluidos tenían una enorme experiencia, seguro que una vez alcanzada la meseta de su evolución quirúrgica. En el apartado sobre la curva de aprendizaje se explica la influencia de ésta en la capacidad de realizar una RC de los adenomas.
- **Ki-67 igual o mayor al 3%.** Probablemente sea el factor más difícilmente explicable para que tenga repercusión sobre la resecabilidad de los adenomas. Es llamativo que solamente en el estudio de Gerges y cols²⁴⁷ obtuvieran este resultado, aunque solamente una vez excluido el grado Knosp. No realizan una hipótesis clara sobre cuál es la razón para obtener este resultado, y la importancia del factor de proliferación Ki-67 está en entredicho desde la aparición de la nueva clasificación de la OMS, donde retiran la categoría de adenomas atípicos que dependía del Ki-67, y además ya no lo consideran un factor a tener en cuenta a la hora de considerar el tratamiento radioterápico en casos de restos tumorales^{33,36,307}. Por todas estas razones nos parece con diferencia el menos plausible de los factores predictivos publicados.
- **Nódulo tumoral:** resultó significativo en el estudio TRANSSPHER²¹⁰, hasta el punto de incluirlo en la escala predictiva de resecabilidad que elaboran. Es lógico pensar en la dificultad que añade a la cirugía de un AHNF la existencia de una expansión nodular, pero consideramos que el principal problema que existe es lo subjetivo de la interpretación de qué situaciones deben considerarse como nódulo y cuáles no. Por otra parte, no es un hallazgo tan frecuente como para obtener diferencias significativas salvo que el número de pacientes incluido sea muy elevado. Hay otro estudio que hace referencia a la expansión nodular²⁸⁵ en el cual incluyen 129 AHNF gigantes, donde identifican entre otros factores que limitan la resección tumoral, la existencia de extensión masiva intracraneal y aquellos que presentan una morfología irregular. De hecho en 19 de los casos tienen que realizar una combinación de cirugía transesfenoidal más craneotomía²⁸⁵.

9. ¿ES APLICABLE LA ESCALA TRANSSPHER EN UN SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA GENERAL?

Propuesta de una nueva escala predictiva

El estudio TRANSSPHER (Transsphenoidal Extent of Resection Study) es un trabajo de investigación prospectivo multicéntrico sobre el tratamiento quirúrgico de los AHNF, llevado a cabo por 15 de los cirujanos más expertos en este campo, en 7 Hospitales de Estados Unidos. De este estudio extrajeron varias publicaciones^{210,264,280,308}, y entre otras muchas conclusiones, obtuvieron la escala TRANSSPHER, que analiza las probabilidades de realizar una resección completa de un AHNF mediante una graduación en la que dan 1 punto si existe expansión nodular, 1 punto si el diámetro máximo es mayor de 40 mm, y un punto si es grado Knosp 3 ó 4, para obtener un resultado total de 0 a 3 puntos, y prediciendo una RC en el 90% del grupo de 0 puntos, 63% en el grupo de 1, 33% en el grupo de 2 y 0% en el grupo de 3. Teniendo en cuenta que en muchos países, entre ellos España, la patología neuroquirúrgica está muy repartida entre todos los hospitales, resulta más difícil centralizar los casos por patología, lo que repercute en una menor experiencia de los cirujanos. Por ese motivo se ha planteado realizar una validación externa a la escala TRANSSPHER, en un servicio de Neurocirugía General, para valorar si mantiene su potencia predictiva en un centro que trata patología más diversa, y por tanto, con menos concentración de casos con el mismo diagnóstico. Como crítica al estudio TRANSSPHER hay que decir que incluyen AHNF operados por vía endoscópica (n=154) y con microcirugía (n=68). Aunque ambos grupos son comparables y los resultados en cuanto a grados de resección no muestran diferencias significativas es posible que la fiabilidad de los resultados no sea la misma que si se tratase de una muestra en la cual todos los pacientes hubiesen sido operados mediante la técnica quirúrgica. Por tanto, nosotros intentamos también homogeneizar la validez de la escala para el tratamiento endoscópico endonasal.

En la figura 59 se recogen los datos de la serie que presentamos empleando la escala TRANSSPHER, donde vemos que la capacidad predictiva de RC es sensiblemente menor y por tanto con bastante menos sentido en nuestro medio, con una predicción de RC del 78,7%, 33,3%, 5,3% y 0%, para los grados 0, 1, 2 y 3, respectivamente.

		RC (n)	No RC (n)	Total	% RC en nuestra serie	% RC en serie TRANSSPHER
TRANSSPHER	0	37	10	47	78,7%	90%
	1	11	22	33	33,3%	63%
	2	1	18	19	5,3%	33%
	3	0	1	1	0%	0%
Total		49	51	100	49%	83,7%

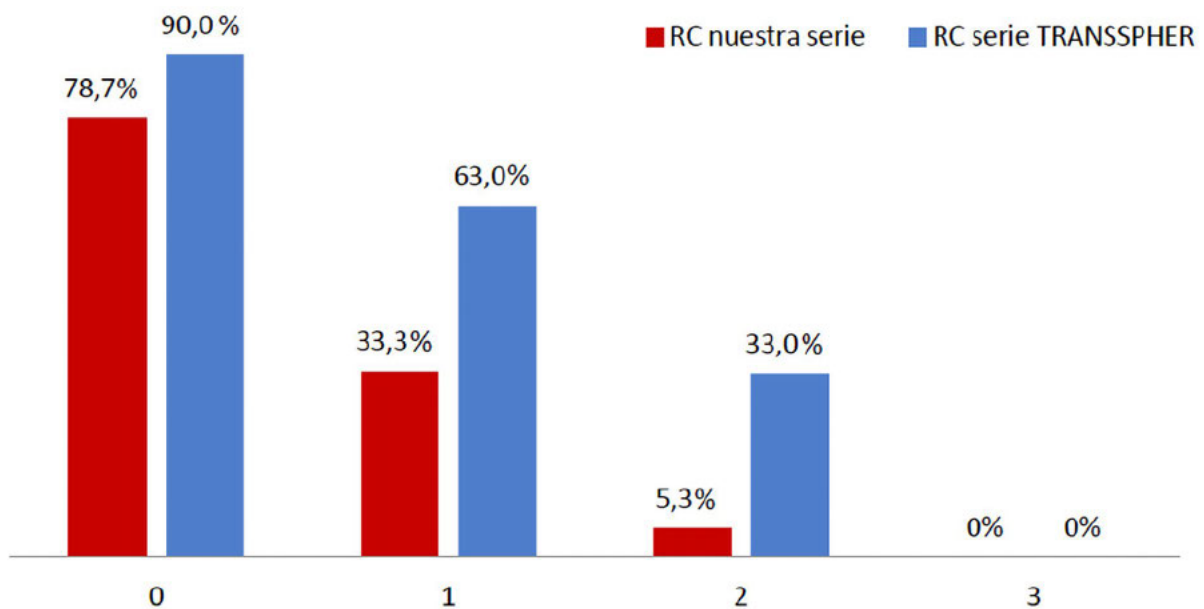


Figura 59. Capacidad de predicción de la escala TRANSSPHER aplicada a nuestra serie, comparando los resultados de su aplicación a la serie del trabajo TRANSSPHER.

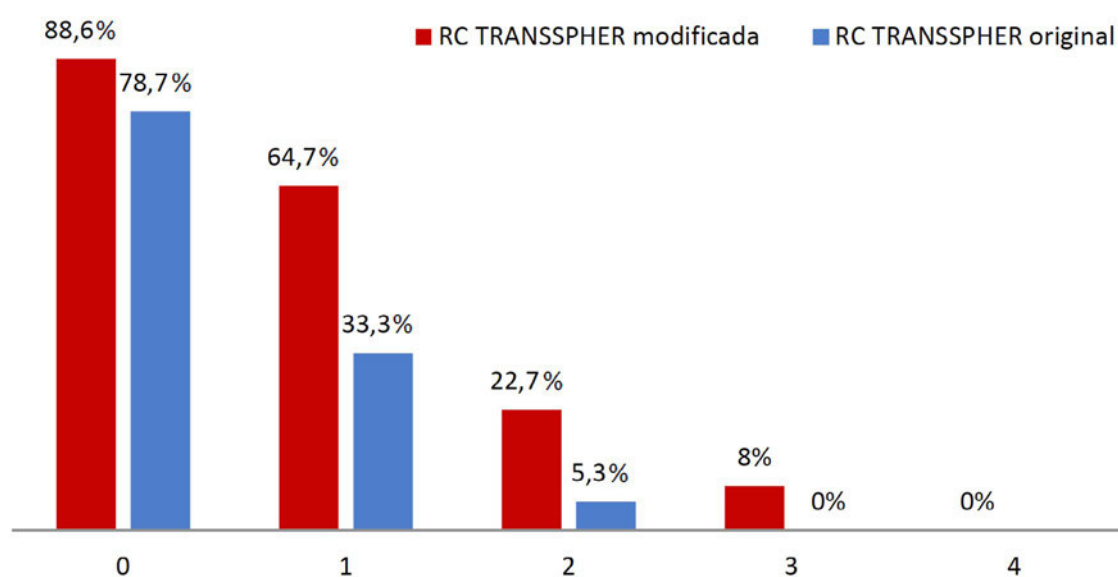
En base a nuestros resultados, se propone una modificación en la escala TRANSSPHER para que en nuestro medio sea más realista y útil (tabla 35). Se consideró como elemento principal y de mayor peso el grado de Knosp, por presentar un OR mucho mayor a la existencia de cirugía previa y a la isointensidad de T2. De esta manera, se continuó valorando con 0 a los grados de Knosp 0 a 2, y a los Knosp 3 y 4 se contabilizaron con 2 puntos (en lugar de 1). Debido a las diferencias de OR entre el grado de Knosp y las otras variables estadísticamente significativas, creemos que no se le puede otorgar el mismo valor, por ese motivo a los grados más altos se valoran con 2 puntos. Y se sumó 1 punto si el paciente había tenido cirugía hipofisaria previa, y otro punto si la imagen del adenoma era predominantemente isointensa en T2. Estas son las otras dos variables estadísticamente significativas en nuestro trabajo por su influencia en la probabilidad de realizar una RC de un AHNF.

Tabla 35. Escala modificada TRANSSPHER, y TRANSSPHER original.

TRANSSPHER MODIFICADA			TRANSSPHER		
Variable	Estado	Puntos	Variable	Estado	Puntos
Knosp	0-2	0	Knosp	0-2	0
	3-4	2		3-4	1
Cirugía hipofisaria previa	No	0	Diámetro >40mm	No	0
	Si	1		Si	1
Señal T2	Hiper/Hipo	0	Nódulo	No	0
	Isointensa	1		Si	1

En la figura 60 se pueden observar los resultados predictivos de la escala modificada, que si se la compara con la original, al menos para nuestra serie, resulta más predictiva y por tanto más útil. Si con nuestra muestra de pacientes realizamos la curva ROC de la TRANSSPHER original, y de nuestra escala modificada, observamos que el área bajo la curva de nuestra escala es mayor, lo que corrobora que su capacidad para predecir el evento de RC será mayor que la TRANSSPHER (figura 61).

TRANSSPHER	% RC	% RC	TRANSSPHER modificada
0	78,7%	88,6%	0
1	33,3%	64,7%	1
2	5,3%	22,7%	2
3	0%	8%	3
		0%	4

**Figura 60.** Capacidad de predicción de la escala TRANSSPHER modificada aplicada a esta serie, comparada a la escala TRANSSPHER original.

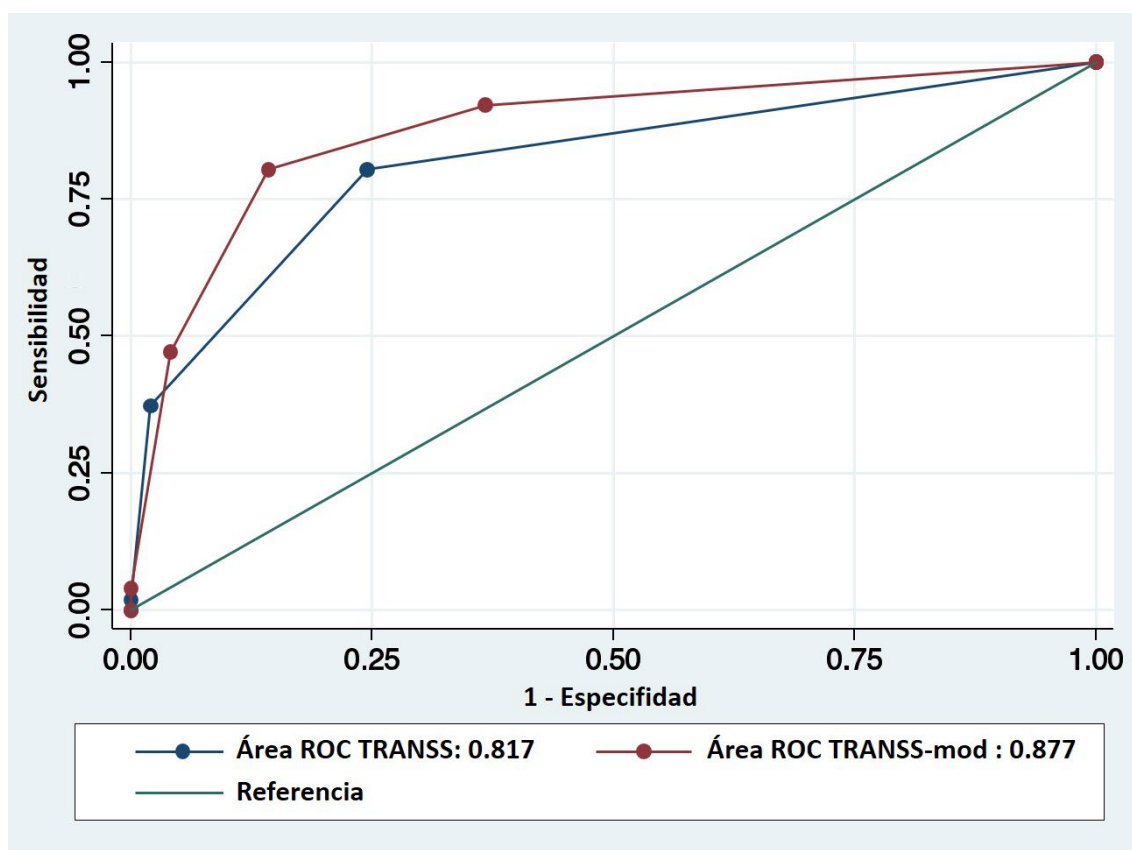


Figura 61. Comparativa entre las escalas TRANSSPHER y TRANSSPHER modificada en su aplicación a la presente serie. Las curvas ROC mostraron una superior capacidad predictiva para la escala modificada. TRANSS: escala TRANSSPHER. TRANSS-mod: escala TRANSSPHER modificada.

10. RECONSTRUCCIÓN Y COLGAJO DE MUCOSA LIBRE

El objetivo principal de la reconstrucción de la base craneal tras la extirpación de un AHNF es prevenir la fístula de LCR, pero manteniendo una buena salud nasosinusal. La técnica reconstructiva más fiable para lograr el primer objetivo es el colgajo pediculado nasoseptal²¹⁶, pero que como altera mucho la anatomía nasal dejándola desprovista de mucosa en gran parte del tabique, se han buscado diferentes soluciones, desde intentar reconstruir la zona donante hasta el empleo de injertos libre de mucosa^{222,309–311}, hasta otras menos fisiológicas como grasa, celulosa oxidada, matriz de colágeno o incluso no realizar reconstrucción^{5,219,261,312}.

La clave para minimizar el riesgo de fístula de LCR es adaptar nuestra reconstrucción a cada caso. En general, si creemos que va a haber una salida importante de LCR se planea de entrada un colgajo pediculado nasoseptal, y en el lecho quirúrgico colocamos grasa (a veces con matriz de colágeno) que cubrimos con el colgajo obtenido. Si no prevemos salida importante de LCR, no se diseña colgajo pediculado y se colocará un injerto libre de mucosa de cornete medio. Si ha habido salida de LCR colocaremos también grasa y a veces matriz de colágeno por debajo de la mucosa libre. Así, antes de colocar el injerto mucoso habremos reducido una parte del flujo de LCR, con lo cual el injerto cicatrizará con mayor facilidad. Actualmente en todos los casos tras un tipo u otro de colgajo de mucosa aplicamos un sellante pulverizado. Hay que tener en cuenta que en esta serie se incluyen pacientes operados hace años, porque hoy en día diseñamos un colgajo de rescate (*rescue flap*) para los casos dudosos, e intentamos evitar la turbinectomía media derecha siempre que sea posible.

Aunque en el 29% de nuestros casos se observó salida de LCR intraoperatoria, no se han producido fístulas en el periodo postquirúrgico, lo cual es apoyado por los datos de los estudios recientes de Scagnelli y cols²²² y de Kuan y cols³¹³, quienes concluyen que en casos de fístulas intraoperatorias de alto flujo de LCR, como sucede tras la resección lesiones intradurales (meningiomas, craneofaringiomas,...), se debe reconstruir la base craneal con colgajos pediculados, mientras que en casos de fístulas de bajo flujo, como las que se producen tras la resección de adenomas hipofisarios, es suficiente con un injerto libre de mucosa tras reducirse el espacio muerto existente en la cavidad tumoral con grasa o con matriz de colágeno.

Conviene insistir en algunos detalles técnicos necesarios para realizar una reconstrucción exitosa con mucosa, especialmente al utilizar injertos libres, ya que al no estar vascularizados, son más sensibles a cualquier error en su implantación: el tamaño debe superar la zona del defecto a cerrar (se deben apoyar varios milímetros en la dura madre siempre que exista; si no es así, deberán hacerlo sobre el hueso libre de mucosa). Y por supuesto, evitar la colocación del colgajo en una posición invertida; es decir, la cara que contiene las células productoras de moco debe ser la que no se apoye en el hueso o la dura madre. Para evitar este error es útil coloca una lámina de celulosa oxidada en una de las caras del colgajo para evitar dudas en el momento final de su colocación.

Respecto a otras medidas a tener en cuenta de cara al cuidado de las fosas nasales, es importante colocar una lámina de silicona en cada cara del tabique nasal y mantenerlas durante dos semanas, con el objetivo de disminuir el riesgo de sinequias, y hacer lavados nasales con suero salino fisiológico. En aquellos casos que se ha observado salida de LCR intraoperatoria se recomienda a los pacientes mantener reposo relativo durante 4 semanas, evitando deporte, esfuerzos y sonarse la nariz. Los pacientes que utilizan CPAP nocturna la interrumpirán durante 2-4 semanas.

Por tanto es imprescindible ser flexibles en cuanto a la técnica de reconstrucción empleada e individualizar cada caso para crear solamente la morbilidad nasal necesaria que nos permita extirpar el adenoma de forma segura, y realizar una reconstrucción del suelo selar con el menor riesgo de fístula de LCR. Dentro de este manejo individualizado el injerto de mucosa libre tiene un excelente resultado evitando las fístulas de LCR y manteniendo la salud nasosinusal, por lo que debe ser incluido entre las herramientas que se pueden utilizar en la reconstrucción de la base craneal.

11. COMPLICACIONES

Nuestra tasa global de complicaciones ha sido del 23%, la mayoría de ellas leves, y comparable a las series publicadas^{178,191,210}, destacando la ausencia de mortalidad y de complicaciones graves. La tasa global de complicaciones oscila entre el 10 y el 26%^{201,219,230,252}, y se ha relacionado con muchos factores, como la localización anatómica e invasión local, grado de resección, biología del adenoma y la adecuada preservación de las estructuras anatómicas que se encuentran en torno a la lesión: tallo y glándula hipofisarias, seno cavernoso y sus componentes, cisterna supraselar y vía óptica²⁵⁷.

En la tabla 36 mostramos las complicaciones resumidas de diferentes series y metaanálisis publicados.

Tabla 36. Complicaciones recogidas en las series quirúrgicas endoscópicas de AHNF más importantes.

Complicación	Little ²¹⁰	Kim ²⁴⁸	Dallapiazza ²⁴⁰	Magro ²⁵⁰	Messerer ²⁵⁶	Gondim ²⁵⁷	Paluzzi ⁵	Gerges ²⁴⁷
Año	2019	2017	2015	2016	2011	2011	2014	2020
Nº AHNF	222	331	80	300	82	135	357	190
Exitus	1,1%	0,3%	0%	0,7%	0%	1%	0,2%	-
Fístula LCR	3,4%	2,4%	2,5%	2,7%	12,1%	6%	5%	3,2%
Meningitis	0	5,4%	-	3,3%	3,7%	0,6%	0,9%	-
Lesión vascular	0,6%	-	1,3%	0,3%	-	0,9%	0,3%	-
Pérdida visión	0,6%	2,7%	-	2,4%	0%	-	0%	2,6%
Emp. hormonal	9,7%	13,6%	-	13,7%	14,6%	11,6%	3,1%	5,3%
DI permanente	2,4%	3,1%	5%	6,2%	8,5%	1,3%	2,5%	5,3%
Hematoma	-	2,4%	1,3%	2%	0%	0,3%	1,1%	1,1%
Epistaxis	0,6%	-	1,3%	2,3%	4,9%	1,9%	1%	-

AHNF: Adenoma hipofisario no funcionante. Emp. Hormonal: empeoramiento hormonal. DI: Diabetes insípida.

11.1. Fístulas de LCR

Sólo se observó un caso de dudosa fístula de LCR, que se resolvió espontáneamente en 24 horas, a pesar de que se produjo salida intraoperatoria de LCR en el 29% de los casos. La clave para minimizar el riesgo de fístula es adaptar la reconstrucción a cada caso concreto, como explicamos en el apartado anterior acerca de la reconstrucción de la base craneal.

Si comparamos con otros trabajos encontramos que las tasas de fístula de LCR son muy bajas en casi todos ellos, sin superar el 5%^{190,202,243,247} salvo en alguna serie más antigua que es mayor^{256,312}. El riesgo de fístula de LCR tras la cirugía de un AHNF es realmente bajo ya que casi nunca es necesario abrir cisternas para extirpar el adenoma. Aunque en las primeras series de cirugía endoscópica la tasa era más elevada que en la actualidad, tras la aparición del colgajo pediculado nasoseptal apenas se observan fístulas de LCR^{216,225,264}. A pesar de su frecuente utilización en los primeros años de la cirugía endoscópica de base de cráneo, hoy no se considera indicado colocar drenaje lumbar profiláctico, e incluso es muy discutible la conveniencia de su utilización como tratamiento de una fístula. En general se prefiere la reparación quirúrgica directa y precoz²²⁶.

11.2. Endocrinológicas

En cuanto a las complicaciones hormonales postoperatorias, la más temida es la diabetes insípida, ya que supone una incomodidad para el paciente hasta que se ajusta la dosis necesaria para cada caso, y además supone la causa que más ha incrementado la estancia media de nuestros pacientes. Las tasas de diabetes insípida transitoria se encuentran en la mayor parte de series entre el 8,4 y el 9,1%^{247,248} convirtiéndose en definitivas entre el 1% y el 8,5% del total de pacientes operados^{219,256}. Por ejemplo, en una de las publicaciones más reciente sobre 190 AHNF intervenidos por vía endoscópica pasan del 8,4% en el postoperatorio inmediato al 5,3% de forma definitiva²⁴⁷. En nuestra serie los hallazgos son similares a lo publicado por otros autores, pasando del 10% de DI en el postoperatorio inmediato al 11% a los 2 meses y al 4% de DI permanente. Aunque no se han identificado factores específicos que puedan predecir su aparición aparte de los globales para déficits hormonales, su diagnóstico se relaciona con una mayor necesidad de disección del tallo hipofisario y con la salida de LCR intraoperatoriamente, que refleja la manipulación y traumatismo que se realiza en el diafragma sellar, y por tanto, también en el tallo hipofisario. De todos modos, la aparición de DI tiene un punto de caprichosa ya que hay casos por ejemplo de quistes de la bolsa de Rathke en los cuales simplemente con la marsupialización del quiste, sin manipulación alguna del tallo hipofisario, aparece diabetes insípida.

Se trata por tanto de una región muy delicada, sensible y especial en la cual los cambios de presión del LCR y los fenómenos vasculares y hemodinámicos que se producen a su nivel del diafragma son causantes de una gran parte de los casos que se producen.

La fisiopatología del SIADH es todavía menos conocida, y muchos autores ni siquiera reflejan la incidencia con la que se diagnostica. Kim y cols²⁴⁸ reportan una incidencia del 2,1%.

11.3. Epistaxis

Todos los pacientes que sufrieron una epistaxis postoperatoria (5%) habían estado en tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes, por lo que hay que prestar especial atención a la hemostasia nasal en estos pacientes. Habitualmente se controlan con taponamiento nasal, excepto en sangrados de la arteria esfenopalatina o alguna de sus ramas, que suelen requerir revisión quirúrgica. Las incidencias publicadas oscilan entre el 0,6 y el 4,9%^{210,256}.

11.4. Hematoma en el lecho quirúrgico

Hemos encontrado una alta incidencia (7%) de hematoma en el lecho quirúrgico, aunque ninguno de ellos producía efecto compresivo sobre la vía óptica, por lo que no fueron reintervenidos (figura 62). Creemos que la razón más importante de este hallazgo es la entrada de sangre que se produce a través de un desgarro intraoperatorio del diafragma selar, y por esa razón el hematoma no se encuentra a tensión y por tanto no produce compresión de la vía óptica, sino solamente cefalea irritativa. De hecho, en todos los casos excepto uno se había observado salida de LCR intraoperatoriamente. Por este motivo, al operar un adenoma de hipófisis, la última parte que debemos reseca es la más superior, para evitar que entre sangre ante una eventual fístula de LCR intraoperatoria, y para que en aquellos casos que el diafragma está muy estirado y desciende de forma importante en la silla turca, no nos impida realizar la extirpación del adenoma con comodidad. En las publicaciones existentes hablan de hematoma postquirúrgico cuando éste compromete la visión del paciente y obliga a cirugía urgente, algo que no sucedió en ninguno de nuestros casos²⁵⁰.

Otra circunstancia que puede dar lugar a un hematoma en el lecho quirúrgico es que la extirpación de adenomas voluminosos genera un espacio muerto en contacto con la vía óptica que ejerce presión negativa. Además, los restos tumorales pueden sangrar, lo que puede dar lugar a un efecto

compresivo si se añade que la cavidad tumoral y la región selar han tenido que ser rellenadas con material para prevenir la fístula de LCR²⁵⁰.

Se ha publicado una incidencia de entre el 0 y el 2,4%^{248,256}, pero hay que tener en cuenta que solamente incluyen hematomas que requieren tratamiento quirúrgico por afectación visual, a diferencia de nuestro 7%, donde ninguno de ellos producía más síntomas que cefalea controlable con analgesia habitual.

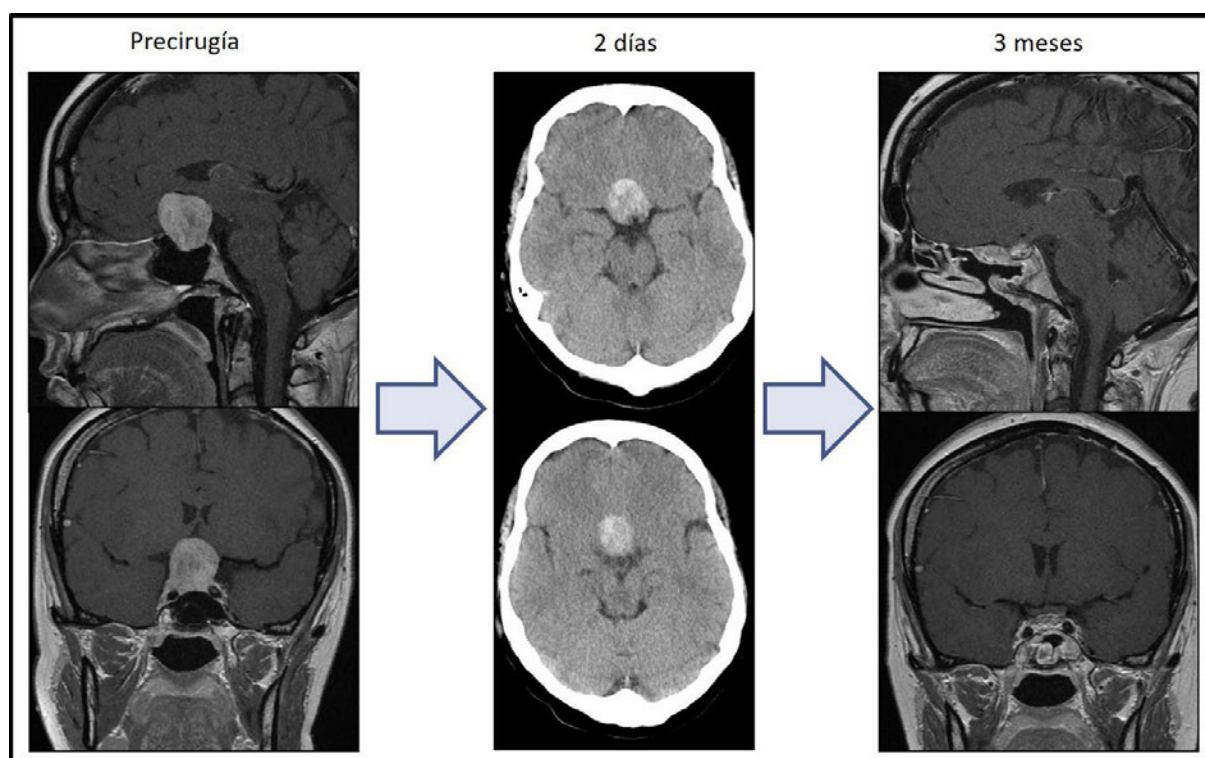


Figura 62. Mujer de 43 años que tras la cirugía presentaba cefalea intensa sin otra sintomatología, por lo que se realizó TAC craneal donde se observaba relleno de la cavidad del adenoma por componente hemático, que se resolvió con tratamiento conservador a los dos meses. En la RM a los tres meses se observa un pequeño resto de adenoma.

11.5. Meningitis

La incidencia de meningitis postoperatoria se encuentra entre el 0 y el 5,4 % de los casos^{210,248}. En nuestro trabajo se ha producido solamente en un caso, y en general se asocia intensamente con la salida de LCR durante la cirugía o postoperatoriamente. Es una complicación potencialmente grave, ya que constituye la causa más frecuente de mortalidad postoperatoria. Por tanto, es necesario realizar una meticulosa descontaminación nasal antes de la cirugía, y mantener tratamiento antibiótico

postoperatorio con amoxicilina-clavulánico si ha existido fuga de LCR intraoperatoria. También se ha observado correlación entre el tiempo quirúrgico y el riesgo de meningitis²⁵⁰.

12. SEGUIMIENTO

Durante el seguimiento se reintervinieron 12 pacientes: dos de ellos al principio de la serie, por resección insuficiente probablemente debido a la falta de experiencia quirúrgica (figura 63) y 10 a lo largo del tiempo. No es una proporción muy alta si tenemos en cuenta que el seguimiento medio fue de 84,5 meses. No se observó relación entre el recrescimiento del resto y el hecho de que se tratase de un adenoma atípico, y sólo se reintervino un adenoma que había recibido radiocirugía entre las dos intervenciones quirúrgicas (era un adenoma típico). Hay que tener en cuenta que tras la primera cirugía se radiaron 17 pacientes, todos de forma inmediata salvo uno en el que se observó crecimiento de un pequeño resto que englobaba a la arteria carótida interna y se consideraba que la cirugía iba ser poco rentable en términos de resección. Recibieron radiocirugía los adenomas atípicos, y aquellos con resto tumoral significativo en el seno cavernoso donde consideramos que una nueva cirugía tampoco volvería a lograr una resección total o casi total, siguiendo las pautas de las guías de actuación vigentes¹⁶⁴.

En cuanto a la estancia media observada de 3,5 días, es similar a otras publicaciones^{210,243}, siendo más alta en el grupo de pacientes en los que aparecen complicaciones endocrinológicas en el postoperatorio.

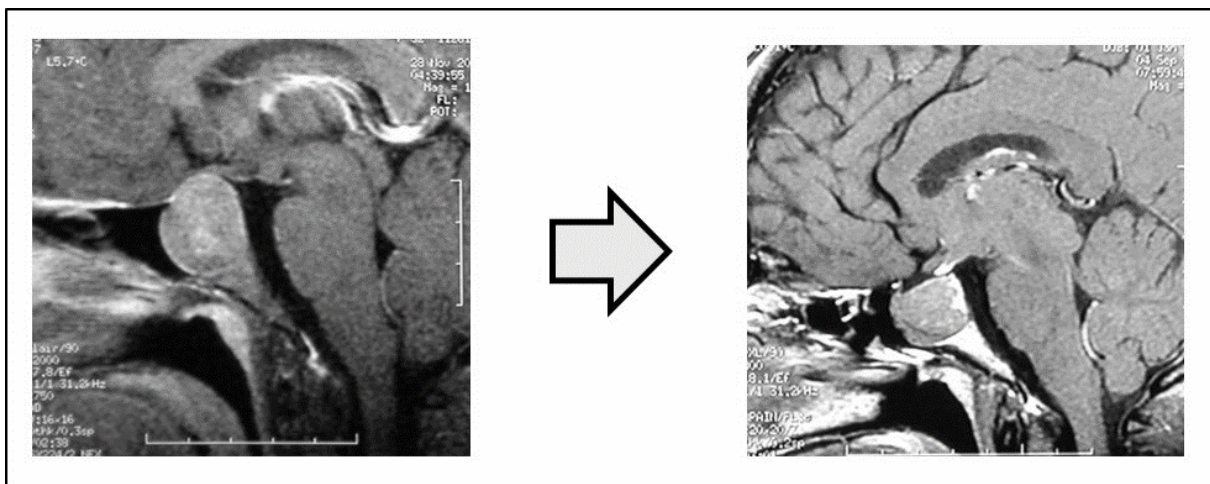


Figura 63. Resección incompleta en uno de los primeros pacientes intervenidos, lo que obligó a una segunda cirugía precoz. Imagen izquierda: preoperatoria. Imagen derecha: postcirugía.

13. CURVA DE APRENDIZAJE

13. 1. Grado de resección

En el presente trabajo se encontró una correlación positiva entre el número de casos operados y el grado de resección, hallazgo equivalente al de otros estudios^{261,282,314}, en los que también el volumen tumoral residual y el volumen de tumor resecado se asociaban con la evolución de la curva de aprendizaje. Es comprensible que estas tres variables se relacionen entre sí.

La fuerte relación existente entre la resección subtotal de un AHNF con la tasa de recurrencia y reintervención se ha descrito en varios estudios a largo plazo^{159,240,247,315}. Esta es la razón principal para utilizar el grado de resección como un indicador fiable para determinar la inclinación de la curva de aprendizaje. Por otro lado, aunque la tasa de reintervención fue claramente superior en el primer grupo de pacientes, no sabemos cuánto sesgo ha podido haber, porque como es lógico, la cohorte no tuvo el mismo seguimiento en estos tres grupos.

13.2. Complicaciones y seguimiento

El otro factor de mejora más importante en la técnica según los criterios aplicados y otros estudios existentes son las complicaciones postoperatorias inmediatas y la evolución a largo plazo de la función hipofisaria y visual^{162,282,316–318}. En nuestro estudio sólo observamos un caso de fístula de LCR, en contraste con otras series en las que se presentó en un porcentaje más alto y mejoró a lo largo de la curva de aprendizaje^{162,316,317}. Las tasas de epistaxis y meningitis postoperatorias fueron tan bajas que no ha sido posible encontrar diferencias significativas. No se produjo ningún caso de lesión carotídea, cuyo riesgo de lesión es mayor cuanto menor es la experiencia del cirujano²⁴⁵.

Al comparar otras series, no se encontró ninguna asociación entre la evolución de la curva de aprendizaje y las complicaciones postoperatorias inmediatas, estado endocrinológico a largo plazo^{316,318–320}, y tasa de mejoría del campo visual^{248,316,318,319}; sólo un estudio mostró una mayor mejoría en el campo visual postoperatorio en sus últimos cincuenta pacientes³²¹. Al estudiar la estancia postoperatoria global y en unidades de reanimación, tampoco se encontraron diferencias a lo largo del estudio, aunque en algunas series se observó una disminución en la estancia hospitalaria postoperatoria^{318,321}.

La duración de la cirugía a lo largo de la curva de aprendizaje se ha descrito ampliamente^{316-319,321-323}, aunque la importancia de la duración de la cirugía es mucho menor que la de los resultados de la resección tumoral. También ha habido estudios que no pudieron establecer una curva de aprendizaje, ya sea por la división de sus muestras o porque la comparación se hizo entre cirujanos con diferente nivel de experiencia^{320,324}.

13.3. Configuración de nuestra curva de aprendizaje

La mayoría de los estudios anteriores que analizaron la curva de aprendizaje dividieron sus muestras en dos o tres partes cronológicamente, y de acuerdo con el tamaño de sus muestras, describieron curvas de aprendizaje de entre 9 y 200 procedimientos para mantener estabilizada la tasa de complicaciones^{316,318,319,322,325}, aunque hay que tener en cuenta que aquellos que consideran que son necesarios pocos procedimientos dentro de esta horquilla son las publicaciones más antiguas o que recogían menor número de casos^{316,323}. Las diferencias al comparar distintas curvas de aprendizaje también son debidas a que valoran diferentes datos unas y otras: grado de resección, mejoría de síntomas preoperatorios, complicaciones, tiempo quirúrgico o salida de LCR intraoperatoriamente^{218,260,282,316,318,322-324}.

En nuestro estudio, en cambio, hemos buscado el número mínimo de casos con diferencias estadísticas significativas y plausibles a lo largo del proceso de aprendizaje en función de las complicaciones y del grado de resección, que son dos indicadores razonables de mejoría en la técnica.

En la reciente publicación de Younus y cols²⁸² analizaron los resultados y las complicaciones en una serie consecutiva de 600 cirugías endoscópicas endonasales de adenomas hipofisarios agrupados en cuartiles según la fecha de la cirugía. Aunque incluían adenomas funcionantes y no funcionantes, merece ser comentado por el gran volumen de pacientes que incluye. Observaron que la RC aumentó significativamente entre los cuartiles, pasando del 55% inicial al 79% en el último cuartil ($p < 0,005$), y la tasa de fístulas de LCR disminuyó notablemente (3% en el primer cuartil a 0,7% en los dos últimos cuartiles). La mayor mejoría en los resultados se producía entre el primer y segundo cuartiles (19,9%), pero la mejoría era persistente y se continuaba produciendo entre el segundo y tercer (6,7%) y el tercer y cuarto cuartiles (8,0%). Por tanto concluyen que aunque la pendiente de la curva de aprendizaje es más pronunciada en la primera etapa de la actividad quirúrgica de un cirujano, la pendiente no se estabiliza y continúa aumentando incluso durante más de una década³⁰⁵.

Por tanto, hay que destacar la existencia de una curva de aprendizaje en nuestra serie de pacientes, especialmente en relación con el grado de resección, ya que los primeros treinta y tres pacientes

tenían cuatro veces más riesgo de no lograr una RC que en el grupo tardío. Y aunque la mejoría más drástica aparece al principio, la pendiente de la meseta continúa siendo positiva y se mantiene a largo plazo según la cantidad de experiencia acumulada por el cirujano²⁸². Son de gran ayuda los modelos experimentales de entrenamiento para poder acortar esta pendiente, especialmente en los centros de neurocirugía donde no existe un gran volumen quirúrgico^{326–328}.

14. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación es el número de pacientes, si lo comparamos con algunas de las series publicadas, lo que hace que algunas variables haya sido imposible analizarlas debido al bajo número de casos. Otro detalle a tener en cuenta es el hecho de que abarque parte del periodo inicial de la curva de aprendizaje puede ser un obstáculo, pudiendo esto influir en nuestros resultados, especialmente en la tasa de RC.

La mayoría de los casos de la serie han sido recogidos de forma retrospectiva, y tanto la recogida de datos como la valoración de las pruebas de imagen ha sido realizada por el autor del trabajo, por lo que no fue posible establecer una correlación interobservador.

Aunque nuestros resultados respecto a la repercusión de la señal de T2 en el grado de resección son estadísticamente significativos, puede quedar la duda acerca de la razón real de estos resultados debido a que algunas de las publicaciones que conocemos no llegan a las mismas conclusiones. Nuestra explicación es que los adenomas isointensos casi nunca tienen áreas extensas necrótico-hemorrágicas ni quísticas, características del tumor que hacen que siempre resulten más fáciles de extirpar. No obstante, sería necesario realizar estudios prospectivos con un gran número de casos que busquen correlacionar la señal de la RM con la consistencia tumoral y la resecabilidad de la lesión.

Respecto al estudio de la curva de aprendizaje, la imposibilidad de evaluar esta curva a largo plazo de manera homogénea es importante a la hora de analizar la tasa de reintervención: el periodo de seguimiento fue más prolongado en los casos que se habían operado más pronto.

CAPÍTULO VI

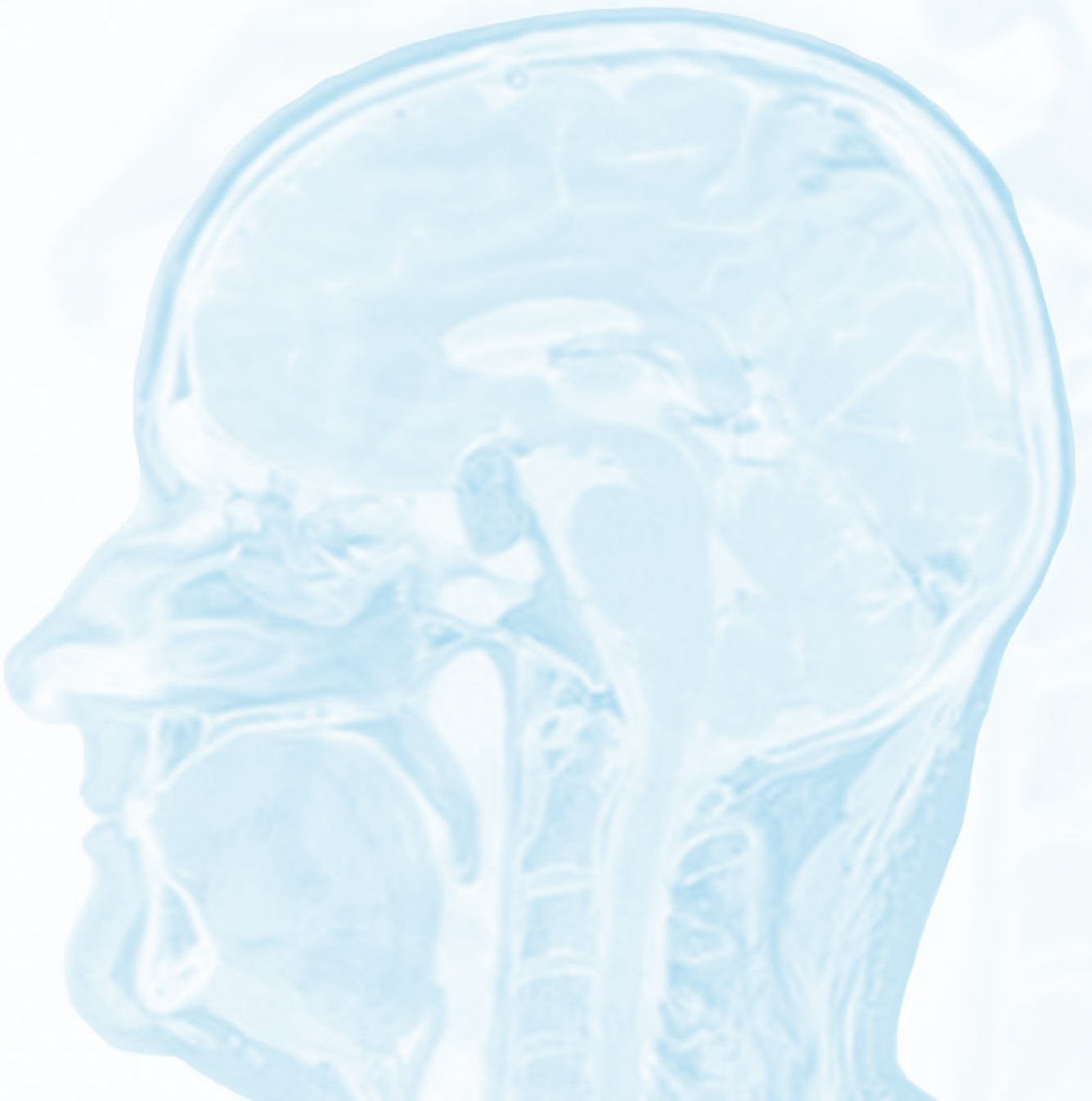
CONCLUSIONES



- El grado alto de Knosp (3, 4), el antecedente de cirugía hipofisaria y la señal isointensa en T2 son factores predictivos negativos que han demostrado de forma estadísticamente significativa en nuestra serie que disminuyen las probabilidades de RC en la cirugía endoscópica endonasal de un AHNF.
- Se trata del primer estudio que concluye que la isoseñal en T2 influye negativamente en las probabilidades de realizar una resección completa de un adenoma hipofisario no funcionante.
- Proponemos la escala TRANSSPHER modificada, más útil y fiable que la original, cuando se aplica en nuestro medio. Se contabilizan 2 puntos para grados altos de Knosp, 1 punto por antecedente de cirugía hipofisaria, y otro punto si la señal de adenoma es predominantemente isointensa en T2.
- Ni el estado prequirúrgico del tallo hipofisario y la glándula hipofisaria (visibles, desviados, no visibles), ni la evolución de los mismos tras la cirugía se correlacionan con la evolución hormonal postquirúrgica en cuanto a la curación de déficits previos ni a la aparición de nuevos déficits.
- La evolución de los déficits campimétricos es excelente si la cirugía se realiza de forma precoz.
- La tasa de complicaciones es muy baja, destacando la ausencia de complicaciones graves.
- La utilización de un protocolo sistemático para la reconstrucción de la base craneal ha permitido llegar a solamente el 1% de fístulas de LCR.
- El colgajo libre de mucosa de cornete medio es de gran valor en cirugía endonasal: logra un cierre hermético en casos de fístulas de LCR de bajo flujo, puede ser útil como rescate para casos en que no se disponga de mucosa nasoseptal para realizar un colgajo pediculado, minimiza las complicaciones a nivel nasosinusal propias de dicho colgajo y logra una mayor funcionalidad nasosinusal al producirse una correcta reepitelización en la zona.
- La curva de aprendizaje alcanza su meseta a partir del caso número 33 en cuanto al grado de resección, porcentaje de resecciones completas, tasa de reintervención y volumen tumoral residual postcirugía.

CAPÍTULO VII

REFERENCIAS



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernandez-Miranda JC, Prevedello DM, Gardner P, Carrau R, Snyderman CH, Kassam AB. Endonasal endoscopic pituitary surgery: Is it a matter of fashion? *Acta Neurochir (Wien)*. 2010. doi:10.1007/s00701-009-0487-y
2. Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(6):777-791. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03875.x
3. Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):843-9. doi: 10.1136/jnnp-2012-303194.
4. Prospective multicenter cohort study comparing extent of tumor resection between microscopic transsphenoidal surgery and fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas. Transsphenoidal extent of resection study (TRANSSPHER). ClinicalTrials.gov identifier: NCT02357498. Start date: 2015. Completion date: 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02357498>
5. Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefkó S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner P, et al. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: A series of 555 patients. *Pituitary*. 2014;17(4):307-319. doi:10.1007/s11102-013-0502-4
6. Rhoton AL Jr. The sellar region. *Neurosurgery*. 2002;51(4 Suppl):S335-74.
7. Singh A, Roth J, Anand VK, Schwartz TH. Anatomy of the pituitary gland and parasellar region. In: *Endoscopic Pituitary Surgery*. New York: Theme; 2012:9-22.
8. Netter FH, Craig JA, Perkins J. Atlas of neuroanatomy and neurophysiology. Netter Collect Med Illus. 2002. doi:10.1093/brain/awf218
9. Rhoton AL. The anterior and middle cranial base. *Neurosurgery*. 2002 ;51(4 Suppl):S273-302.
10. Patel CR, Fernandez-Miranda JC, Wang WH, Wang EH. Skull Base Anatomy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016. doi:10.1016/j.otc.2015.09.001

11. Wang J, Bidari S, Inoue K, Yang H, Rhoton AL. Extensions of the Sphenoid Sinus. *Neurosurgery*. 2010. doi:10.1227/01.neu.0000367619.24800.b1
12. Renn WH, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the sellar region. *J Neurosurg*. 1975. doi:10.3171/jns.1975.43.3.0288
13. Hamid O, El Fiky L, Hassan O, Kotb A, El Fiky S, et al. Anatomic variations of the sphenoid sinus and their impact on trans-sphenoid pituitary surgery. *Skull Base*. 2008. doi:10.1055/s-2007-992764
14. Şirikci A, Bayazit YA, Bayram M, Mumbuç S, Güngör K, Kanlikama M. Variations of sphenoid and related structures. *Eur Radiol*. 2000. doi:10.1007/s003300051016
15. Dolci RLL, Ditzel Filho LFS, Goulart CR, Upadhyay S, Buohliqah L, Lazarini PR, et al. Anatomical nuances of the internal carotid artery in relation to the quadrangular space. *J Neurosurg*. 2018. doi:10.3171/2016.10.JNS16381
16. Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part I. Crista galli to the sella turcica. *Neurosurg Focus*. 2005; 19(1):E3.
17. Campero A, Martins C, Yasuda A, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the diaphragma sellae and its role in directing the pattern of growth of pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2008. doi:10.1227/01.neu.0000317321.79106.37
18. Cappabianca P, Cavallo LM, Divitiis O, Solari D, Esposito F, Colao A. Endoscopic Pituitary Surgery. Vol 11.; 2008. doi:10.1007/s11102-008-0087-5
19. Truong HQ, Lieber S, Najera E, Alves-Belo JT, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC. The medial wall of the cavernous sinus. Part 1: Surgical anatomy, ligaments, and surgical technique for its mobilization and/or resection. *J Neurosurg*. 2019. doi:10.3171/2018.3.JNS18596
20. Fernandez-Miranda JC, Zwagerman NT, Abhinav K, Lieber S, Wang EW, Snyderman CH, Gardner PA. Cavernous sinus compartments from the endoscopic endonasal approach: Anatomical considerations and surgical relevance to adenoma surgery. *J Neurosurg*. 2018;129(2):430-441. doi:10.3171/2017.2.JNS162214
21. Yasuda A, Campero A, Martins C, Rhoton AL Jr, de Oliveira E, Ribaset GC. Microsurgical anatomy and approaches to the cavernous sinus. *Neurosurgery*. 2008. doi:10.1227/01.NEU.0000144208.42171.02
22. Perneczky A, Tschabitscher M, Resch K. Endoscopic anatomy for neurosurgery. Stuttgart, New York: Thieme; 1993.
23. Fernandez-Miranda JC, Tormenti M, Latorre F, Gardner PA, Snyderman CH. Endoscopic endonasal middle clinoidectomy: Anatomic, radiological, and technical note. *Neurosurgery*. 2012. doi:10.1227/NEU.0b013e3182690b6b

24. The cavernous sinus, the cavernous venous plexus, and the carotid collar. Rhoton AL Jr. *Neurosurgery*. 2002;51 (4 Suppl):S375-410. doi:10.1227/01.NEU.0000028833.01529.E7
25. Herzallah IR, Casiano RR. Endoscopic endonasal study of the internal carotid artery course and variations. *Am J Rhinol*. 2007. doi:10.2500/ajr.2007.21.3030
26. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg*. 1969. doi:10.1093/neurosurgery/16.cn_suppl_1.185
27. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993. doi:10.1227/00006123-199310000-00008
28. Clayton RN. Sporadic pituitary tumours: From epidemiology to use of databases. *Bailliere's Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1999. doi:10.1053/beem.1999.0036
29. Kovacs K, Horvath E, Vidal S. Classification of pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2001. doi:10.1023/A:1012945129981
30. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, et al. Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2003. doi:10.1016/S1042-3680(02)00035-9
31. Nosé V. Pituitary adenomas: A practical guide for diagnosis. S4-1, The 11th Meeting of the International Pituitary Pathology Society, October 16–20, 2009 Awaji Island, Japan *Endocr Pathol*. 2010; 21:48–68. doi:10.1007/s12022-010-9109-8
32. Osamura RY, Lopes MBS, Grossman A, Kontogeorgos G, Trouillas J. Introduction. In: *World Health Organization classification of tumours of endocrine organs*; 2017.
33. Inoshita N, Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: Overview and comments. *Brain Tumor Pathol*. 2018. doi:10.1007/s10014-018-0314-3
34. Laws ER, Penn DL, Repetti CS. Advances and controversies in the classification and grading of pituitary tumors. *J Endocrinol Invest*. 2019. doi:10.1007/s40618-018-0901-5
35. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? *Acta Neuropathol*. 2006. doi:10.1007/s00401-005-1093-6
36. Laws ER, Lopes MBS. The new WHO classification of pituitary tumors: Highlights and areas of controversy. *Acta Neuropathol*. 2006. doi:10.1007/s00401-005-1103-8
37. Nishioka H, Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain Tumor Pathology*. 2018 ;35(2):57-61. doi: 10.1007/s10014-017-0307-7.

38. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol*. 2014. doi:10.1093/neuonc/nou223
39. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009. doi:10.1172/JCI39375
40. Pertichetti M, Seriola S, Belotti F, Mattavelli D, Schreiber A, Cappelli C, et al. Pituitary adenomas and neuropsychological status: a systematic literature review. *Neurosurg Rev*. 2019. doi:10.1007/s10143-019-01134-z
41. Makri A, Lodish M. Gigantism and Acromegaly. In: *Contemporary Endocrinology*. 2019. doi:10.1007/978-3-030-11339-1_7
42. Lopes MBS. Classification, pathobiology, molecular markers and intraoperative pathology. In: *Transsphenoidal Surgery*; 2017:113-140.
43. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: Long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000. doi:10.1210/jcem.85.10.6870
44. Lecumberri B. Efectos cognitivos de la radioterapia convencional en pacientes con adenomas hipofisarios. 2009. Tesis doctoral. UAM.
45. Vermalle M, Alessandrini M, Graillon T, Paladino NC, Baumstarck K, Sebag F, et al. Lack of functional remission in Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2018. doi:10.1007/s12020-018-1664-7
46. Estrada J, García-Uría J, Lamas C, Alfaro J, Lucas T, Díez S, et al. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. doi:10.1210/jc.86.12.5695
47. Bueno C, Trarbach E, Bronstein M, Glezer A. Cabergoline and prolactinomas: lack of association between DRD2 polymorphisms and response to treatment. *Pituitary*. 2017. doi:10.1007/s11102-016-0776-4
48. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas. An overview by the neuroendocrinology department of the Brazilian society of endocrinology and metabolism. *Arch Endocrinol Metab*. 2018. doi:10.20945/2359-3997000000032
49. Hamidi O, Van Gompel J, Gruber L, Kittah NE, Donegan D, Kenneth Philbrick A, et al. Management and outcomes of giant prolactinoma: A series of 71 patients. *Endocr Pract*. 2019. doi:10.4158/EP-2018-0392
50. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019. doi:10.1210/jc.2018-00688

51. Krajewski KL, Rotermund R, Flitsch J. Pituitary adenomas in children and young adults. *Child's Nerv Syst.* 2018. doi:10.1007/s00381-018-3853-3
52. Castaño L, Martínez De La Piscina I, Portillo N, Rica I. Adenomas hipofisarios: Impacto clínico de los hallazgos moleculares. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2017. doi:10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.397
53. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21(2):111-118. doi:10.1007/s11102-018-0869-3
54. Fernandez A, Karavitaki N, Wass J. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377-382. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
55. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A, et al. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. doi:10.1210/jc.2006-1668
56. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: A population based study in Malta. *Pituitary.* 2013. doi:10.1007/s11102-012-0454-0
57. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol.* 2014. doi:10.1530/EJE-14-0144
58. Fainstein Day P, Loto MG, Glerean M, Russo Picasso MF, Lovazzano S, Giunta DH, et al. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: Retrospective cohort study in a health management organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2016. doi:10.1590/2359-3997000000195
59. Davis JRE, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction.* 2001. doi:10.1530/rep.0.1210363
60. Fontana E, Gaillard R. [Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study]. *Rev Med Suisse.* 2009; ;5(223):2172-2174.
61. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. doi:10.1210/jc.2010-0537
62. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinhorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: A nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2015. doi:10.1530/EJE-15-0189
63. Al-Dahmani K, Mohammad S, Imran F, Theriault C, Doucette S, Zwicker D, et al. Sellar masses: An epidemiological study. *Can J Neurol Sci.* 2016. doi:10.1017/cjn.2015.301

64. Yu S-Y, Du Q, Yao S-Y, Zhang K-N, Wang J, Zhu Z, et al. Outcomes of endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery on non-functioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2018;22(3):2023-2027. doi:10.1111/jcmm.13445
65. Faglia G. Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. In: *Acta Endocrinologica, Supplement*. 1993 ;129 Suppl 1:1-5.
66. Heaney AP, Melmed S. Pituitary tumour transforming gene: A novel factor in pituitary tumour formation. *Bailliere's Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1999. doi:10.1053/beem.1999.0028
67. Vandeva S, Tichomirowa MA, Zacharieva S, Daly AF, Beckers A. Genetic factors in the development of pituitary adenomas. *Endocr Dev*. 2009. doi:10.1159/000262534
68. Guaraldi F, Storr HL, Ghizzoni L, Ghigo E, Savage MO. Paediatric pituitary adenomas: A decade of change. *Horm Res Paediatr*. 2014. doi:10.1159/000357673
69. Belar O, De La Hoz C, Pérez-Nanclares G, Castaño L, Gaztambide S, Spanish MEN1 Group. Novel mutations in MEN1, CDKN1B and AIP genes in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04269.x
70. Gentilin E, degli Uberti E, Zatelli MC. Strategies to use microRNAs as therapeutic targets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016. doi:10.1016/j.beem.2016.10.002
71. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: A novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000. doi:10.1210/jc.85.1.168
72. Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, Mortini P. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: Evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2013. doi:10.1530/EJE-13-0515
73. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009. doi:10.1016/j.beem.2009.05.005
74. Vargas G, Gonzalez B, Ramirez C, Ferreira A, Espinosa E, Mendoza V, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of 485 patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Int J Endocrinol*. 2015. doi:10.1155/2015/756069
75. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: A useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol*. 2006 ;155(6):823-9. doi: 10.1530/eje.1.02298.
76. Delgado-López PD, Pi-Barrio J, Dueñas-Polo MT, Pascual-Llorente M, Gordón-Bolaños MC. Recurrent non-functioning pituitary adenomas: a review on the new pathological classification, management guidelines and treatment options. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(10):1233-1245. doi:10.1007/s12094-018-1868-6

77. Rizzoli P, Iuliano S, Weizenbaum E, Laws ER. The characterization of headache associated with the presentation of pituitary lesions: A case series and review of the literature. *Headache*. 2014. Conference paper: 56th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society. Volumen 54.
78. Rizzoli P, Iuliano S, Weizenbaum E, Laws ER. Headache in Patients with Pituitary Lesions: A Longitudinal Cohort Study. *Neurosurgery*. 2016. doi:10.1227/NEU.000000000000106781.
Jahangiri A, Wagner JR, Chin AT, et al. Incidence of headache as a presenting complaint in over 1000 patients with sellar lesions and factors predicting postoperative improvement. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015. doi:10.1016/j.clineuro.2015.02.006
79. Jahangiri A, Wagner JR, Chin AT, Han SW, Tran MT, Miller LM, et al. Incidence of headache as a presenting complaint in over 1000 patients with sellar lesions and factors predicting postoperative improvement. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015. doi:10.1016/j.clineuro.2015.02.006
80. Lee IH, Miller NR, Zan E, Tavares F, Blitz AM, Sung H, et al. Visual defects in patients with pituitary adenomas: The myth of bitemporal hemianopsia. *Am J Roentgenol*. 2015. doi:10.2214/AJR.15.14527
81. Boland M V., Lee IH, Zan E, Yousem DM, Miller NR. Quantitative analysis of the displacement of the anterior visual pathway by pituitary lesions and the associated visual field loss. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016. doi:10.1167/jovs.16-19410
82. Ogra S, Nichols AD, Stylli S, Kaye AH, Savino PJ, Danesh-Meyer HV. Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. *J Clin Neurosci*. 2014. doi:10.1016/j.jocn.2014.01.005
83. Jahangiri A, Lamborn KR, Blevins L, Kunwar S, Aghi MK. Factors associated with delay to pituitary adenoma diagnosis in patients with visual loss. *Clinical article. J Neurosurg*. 2012. doi:10.3171/2011.6.JNS101663
84. Kim SH, Lee KC, Kim SH. Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumour. *J Clin Neurosci*. 2007. doi:10.1016/j.jocn.2006.07.016
85. Bujawansa S, Thondam SK, Steele C, , Cuthbertson DJ, Gilkes CE, Noonan C, et al. Presentation, management and outcomes in acute pituitary apoplexy: A large single-centre experience from the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014. doi:10.1111/cen.12307
86. Möller-Goede DL, Brändle M, Landau K, Bernays RL, Schmid C. Pituitary apoplexy: Re-evaluation of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome. *Eur J Endocrinol*. 2011. doi:10.1530/EJE-10-0651

87. Singh TD, Valizadeh N, Meyer FB, Atkinson JLD, Erickson D, Rabinstein AA. Management and outcomes of pituitary apoplexy. *J Neurosurg*. 2015. doi:10.3171/2014.10.JNS141204
88. Sibal L, Ball SG, Connolly V, James RA, Kane P, Kelly WF, et al. Pituitary apoplexy: A review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary*. 2004. doi:10.1007/s11102-005-1050-3
89. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03913.x
90. Landeiro JA, Fonseca EO, Cruz Monnerat AL, Taboada GF, Sereno Cabral GAP, Antunes F. Non-functioning giant pituitary adenomas: Invasiveness and recurrence. *Surg Neurol Int*. 2015. doi:10.4103/2152-7806.170536
91. Li-Ng M, Sharma M. Invasive pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008. doi:10.1210/jc.2008-1026
92. Lam G, Mehta V, Zada G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: Review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2012. doi:10.3171/2012.4.FOCUS1268
93. Rey-Dios R, Payner TD, Cohen-Gadol AA. Pituitary macroadenoma causing symptomatic internal carotid artery compression: Surgical treatment through transsphenoidal tumor resection. *J Clin Neurosci*. 2014. doi:10.1016/j.jocn.2013.08.002
94. Hashizume K, Takizawa K, Kunimoto M, Yoshida K, Tanaka T, Yonemasu Y, et al. Hippocampal hemosiderin deposit due to large pituitary adenoma presenting temporal lobe epilepsy - A case report. *Brain and Nerve*. 1997;49(4):366-71.
95. Bairamian D, Di Chiro G, Blume H, Ehrenberg B. Pituitary adenoma with seizures: PET demonstration of reduced glucose utilization in the medial temporal lobe. *J Comput Assist Tomogr*. 1986;10(3):529-32.
96. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02627.x
97. Berkmann S, Fandino J, Müller B, Remonda L, Landolt H. Intraoperative MRI and endocrinological outcome of transsphenoidal surgery for non-functioning pituitary adenoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012. doi:10.1007/s00701-012-1285-5

98. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. doi:10.1210/jc.2008-0643
99. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: Presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol.* 2011. doi:10.1007/s11060-010-0302-x
100. Cury MLC de AR, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro M de. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009. doi:10.1590/s0004-27302009000100006
101. Wichers-Rother M, Hoven S, Kristof RA, Bliesener N, Stoffel-Wagner B. Non-functioning pituitary adenomas: Endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004. doi:10.1055/s-2004-820914
102. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. doi:10.1210/jc.2010-1048
103. Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The 'Incidentaloma' of the Pituitary Gland: Is Neurosurgery Required? *JAMA J Am Med Assoc.* 1990. doi:10.1001/jama.1990.03440200076026
104. Day PF, Guitelman W, Artese R, Fiszledjer L, Chervin A, Vitale NM, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary.* 2004. doi:10.1007/s11102-005-1757-1 LK - <http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=1386341X&id=doi:10.1007/s11102-005-1757>
105. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Mödder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: High frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas - Results of a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999. doi:10.1046/j.1365-2265.1999.00748.x
106. Sam AH, Shah S, Saleh K, Joshi J, Roncaroli F, Robinson S, et al. Clinical outcomes in patients with nonfunctioning pituitary adenomas managed conservatively. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015. doi:10.1111/cen.12860
107. Carosi G, Malchiodi E, Ferrante E, Sala E, Verrua E, Profkaet E, et al. Hypothalamic-pituitary axis in non-functioning pituitary adenomas: Focus on the prevalence of isolated central hypoadrenalism. *Neuroendocrinology.* 2015. doi:10.1159/000430815

108. Yuen KCJ, Cook DM, Sahasranam P, Patel P, Ghods DE, Shahinian HK, et al. Prevalence of GH and other anterior pituitary hormone deficiencies in adults with nonsecreting pituitary microadenomas and normal serum IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03201.x
109. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: Ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. doi:10.1210/jc.2011-0168
110. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23:667-75. doi: 10.1016/j.beem.2009.05.001.
111. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: Classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol*. 2006. doi:10.1530/eje.1.02107
112. Newman SA, Turbin RE, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Litvack Z, et al. Guidelines: Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline on pretreatment ophthalmology evaluation in patients with suspected nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016. doi:10.1227/NEU.0000000000001388
113. Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Guidelines: Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline for pretreatment endocrine evaluation of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016. doi:10.1227/NEU.0000000000001387
114. Elster AD. Imaging of the sella: Anatomy and pathology. *Semin Ultrasound, CT, MRI*. 1993. doi:10.1016/S0887-2171(05)80079-4
115. Pisaneschi M, Kapoor G. Imaging the sella and parasellar region. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005. doi:10.1016/j.nic.2005.02.007
116. Lucas JW, Zada G. Imaging of the pituitary and parasellar region. *Semin Neurol*. 2012. doi:10.1055/s-0032-1331806
117. Ouyang T, Rothfus WE, Ng JM, Challinor SM. Imaging of the pituitary. *Radiol Clin North Am*. 2011. doi:10.1016/j.rcl.2011.02.012
118. Dietrich RB, Lis LE, Greensite FS, Pitt D. Normal MR appearance of the pituitary gland in the first 2 years of life. *Am J Neuroradiol*. 1995; 16(7):1413-9.
119. Seoane E, Rhoton AL Jr, de Oliveira E. Microsurgical anatomy of the dural collar (carotid collar) and rings around the clinoid segment of the internal carotid artery. *Neurosurgery*. 1998;42(4):869-84; discussion 884-6. doi: 10.1097/00006123-199804000-00108.

120. Chen CC, Carter BS, Wang R, Patel KS, Hess C, Bodach ME, et al. Guidnes: Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline on preoperative imaging assessment of patients with suspected nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016. doi:10.1227/NEU.0000000000001391
121. Vieira JO, Cukiert A, Liberman B. Evaluation of magnetic resonance imaging criteria for cavernous sinus invasion in patients with pituitary adenomas: Logistic regression analysis and correlation with surgical findings. *Surg Neurol*. 2006. doi:10.1016/j.surneu.2005.05.021
122. Micko ASG, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: Endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg*. 2015. doi:10.3171/2014.12.JNS141083
123. Rogg JM, Tung GA, Anderson G, Cortez S. Pituitary apoplexy: Early detection with diffusion-weighted MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2002; 23(7):1240-5.
124. Saindane AM, Lim PP, Aiken A, Chen Z, Hudgins PA. Factors determining the clinical significance of an “empty” sella turcica. In: *American Journal of Roentgenology*. ; 2013. doi:10.2214/AJR.12.9013
125. Kedar S, Ghate D, Corbett JJ. Visual fields in neuro-ophthalmology. In: *Indian Journal of Ophthalmology*. ; 2011. doi:10.4103/0301-4738.77013
126. Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Savino PJ. Visual pathways. *Neuroimaging Clin N Am*. 1993. doi:10.1076/noph.20.1.6.10545
127. Ortiz-Pérez S, Sánchez-Dalmau BF, Molina-Fernández JJ, Adán-Civera A. Neuro-ophthalmological manifestations of pituitary adenomas. The usefulness of optical coherence tomography. *Rev Neurol*. 2009; 48(2):85-90.
128. Phal PM, Steward C, Nichols AD, et al. Assessment of optic pathway structure and function in patients with compression of the optic chiasm: A correlation with optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016 ;57(8):3884-90. doi: 10.1167/iovs.15-18734.
129. Danesh-Meyer HV, Wong A, Papchenko T, et al et al. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. *J Clin Neurosci*. 2015;22(7):1098-104. doi: 10.1016/j.jocn.2015.02.001.
130. Karavitaki, N; Collison, K; Halliway J. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol*. 2007;67(6):938-943.
131. O’Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O’Kelly P et al. The natural history of surgically treated but radiotherapy -naïve non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*. 2009;71:109-714.

132. Chen Y, Wang CD, Su ZP, Chen YX, Cai L, Zhuge QC et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology*. 2012;96(4):333-342.
133. Ntali G, Capatina C, Fazal-Sanderson V, Byrne JV, Cudlip S, Ashley B et al. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:137-145.
134. Shomali ME KL. Medical therapy of gonadotropinproducing and nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2002;5:89-98.
135. Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, et al. Guidelines: Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline on primary management of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016. doi:10.1227/NEU.0000000000001389
136. Greenman Y. Management of endocrine disease: present and future perspectives for medical therapy of nonfunctioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):R113-124.
137. Greenman Y, Cooper O, Yaish I, Robenshtok E, Sagiv N, Jonas-Kimchi T et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:63-72.
138. Losa M, Bogazzi F, Cannavo S, Ceccato F, Curto L, De Marinis L et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *J Neurooncol*. 2016;126:519-525.
139. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol*. 2018:pil: EJE-17-0933.
140. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178:G1-24.
141. Kurosaki M, Lüdecke DK, Flitsch J, Saeger W. Surgical treatment of clinically nonsecreting pituitary adenomas in elderly patients. *Neurosurgery*. 2000;47:843–848.
142. Schaberg MR, Anand VK, Schwartz TH. 10 Pearls for safe endoscopic skull base surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(4):945-954. doi:10.1016/j.otc.2010.04.022
143. de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM. Endoscopic transsphenoidal approach: adaptability of the procedure to different sellar lesions. *Neurosurgery*. 2002;51(3):699-707. doi:10.1097/00006123-200209000-00016

144. Kasemsiri P, Carrau RL, Ditzel Filho LFS, et al. Advantages and limitations of endoscopic endonasal approaches to the skull base. *World Neurosurg.* 2014. doi:10.1016/j.wneu.2014.07.022
145. Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: A study of 142 patients. *Eur J Endocrinol.* 2010. doi:10.1530/EJE-10-0255
146. Olsson DS, Buchfelder M, Schlaffer S, Bengtsson B-A, Jakobsson K-E, Johannsson G, et al. Comparing progression of non-functioning pituitary adenomas in hypopituitarism patients with and without long-term GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009. doi:10.1530/EJE-09-0572
147. Park P, Chandler WF, Barkan AL, Orrego JL, Cowan JA, Griffith KA et al. The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery.* 2004. doi:10.1227/01.neu.0000126885.71242.d7
148. Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F, Clavier L, Dequéant BC, Desailly R, et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015. doi:10.1016/j.ando.2015.04.003
149. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MWJ, Statham PFX, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: Long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol.* 2009. doi:10.1016/j.radonc.2009.09.011
150. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: Update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. doi:10.1210/jc.2004-1152
151. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Cantore G, Enrici RM. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: From conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev.* 2007. doi:10.1007/s10143-007-0072-x
152. Sadik ZHA, Voormolen EHJ, Depauw PRAM, Burhani B, Nieuwlaat WA, Verheul J, et al. Treatment of nonfunctional pituitary adenoma postoperative remnants: adjuvant or delayed Gamma Knife radiosurgery? *World Neurosurg.* 2017. doi:10.1016/j.wneu.2017.01.028
153. Pomeraniec IJ, Dallapiazza RF, Xu Z, Jane JA, Sheehan JP. Early versus late Gamma Knife radiosurgery following transsphenoidal resection for nonfunctioning pituitary macroadenomas: A matched cohort study. *J Neurosurg.* 2016. doi:10.3171/2015.5.JNS15581
154. Liščák R, Vladyka V, Marek J, Šimonová G, Vymazal J. Gamma knife radiosurgery for endocrine-inactive pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2007. doi:10.1007/s00701-007-1253-7

155. Iwata H, Sato K, Tatewaki K, Yokota N, Inoue M, Baba Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma: High local control with low toxicity. *Neuro Oncol.* 2011. doi:10.1093/neuonc/nor055
156. Park KJ, Kano H, Parry PV, Niranjana A, Flickinger JC, Lunsford LD, et al. Long-term outcomes after gamma knife stereotactic radiosurgery for nonfunctional pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2011. doi:10.1227/NEU.0b013e318222afed
157. Starke RM, Williams BJ, Jane JA, Sheehan JP. Gamma Knife surgery for patients with non-functioning pituitary macroadenomas: Predictors of tumor control, neurological deficits, and hypopituitarism - Clinical article. *J Neurosurg.* 2012. doi:10.3171/2012.4.JNS112250
158. Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, Young B, Sneed PK, Chiang VL, et al. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: A multicenter study. *J Neurosurg.* 2013. doi:10.3171/2013.3.JNS12766
159. Levy MJ, Robertson IJ, Khalk N, Vitello S, Reddy N, Bhake R, et al. Long-term follow-up of a large prospective cohort of patients with nonfunctioning pituitary adenomas: The outcome of a conservative management policy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018. doi:10.1111/cen.13791
160. Sethi DS, Pillay PK. Endoscopic management of lesions of the sella turcica. *J Laryngol Otol.* 1995. doi:10.1017/S0022215100131755
161. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave F, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015. doi:10.1016/j.ando.2015.04.002
162. Kumar S, Darr A, Hobbs CG, Carlin W V. Endoscopic, endonasal, trans-sphenoidal hypophysectomy: Retrospective analysis of 171 procedures. *J Laryngol Otol.* 2012. doi:10.1017/S0022215112001223
163. Koutourousiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Paluzzi A, Wang EW, Snyderman CH. Endoscopic endonasal surgery for giant pituitary adenomas: Advantages and limitations. *J Neurosurg.* 2013. doi:10.3171/2012.11.JNS121190
164. Sheehan J, Lee CC, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Guidelines: Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline for the management of patients with residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2016. doi:10.1227/NEU.0000000000001385
165. Laws ER. History of pituitary surgery. In: *Endoscopic Pituitary Surgery.* ; 2012:1-8.
166. Cappabianca P, De Divitiis E. Back to the Egyptians: Neurosurgery via the nose - A five-thousand year history and the recent contribution of the endoscope. *Neurosurg Rev.* 2007. doi:10.1007/s10143-006-0040-x

167. Prevedello DM, Doglietto F, Jane JA, Jagannathan J, Han J, Laws ER. History of endoscopic skull base surgery: Its evolution and current reality. *J Neurosurg.* 2007. doi:10.3171/JNS-07/07/0206
168. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Couldwell WT. The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2001. doi:10.3171/jns.2001.95.6.1083
169. Kanavel AB. The removal of tumors of the pituitary body by an infranasal route: A proposed operation with a description of the technic. *J Am Med Assoc.* 1909. doi:10.1001/jama.1909.92550210001001a
170. Cushing H. The Weir Mitchell lecture: Surgical experiences with pituitary disorders. *J Am Med Assoc.* 1914. doi:10.1001/jama.1914.02570180001001
171. Cushing H. Partial hypophysectomy for acromegaly with remarks on the function of the hypophysis. *Ann Surg.* 1909. doi:10.1097/00000658-190912000-00003
172. Maroon JC. Skull base surgery: past, present, and future trends. *Neurosurg Focus.* 2005. doi:10.3171/foc.2005.19.1.2
173. Couldwell WT. Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. *J Neurooncol.* 2004. doi:10.1023/B:NEON.0000041886.61149.ab
174. Dott NM, Bailey P, Cushing H. A consideration of the hypophysial adenomata. *Br J Surg.* 1925. doi:10.1002/bjs.1800135009
175. Gandhi CD, Christiano LD, Eloy JA, Prestigiacomo CJ, Post KD. The historical evolution of transsphenoidal surgery: Facilitation by technological advances. *Neurosurg Focus.* 2009. doi:10.3171/2009.6.FOCUS09119
176. Hardy J. Neurosurgeon of the year. Gerard Guiot. *Surg Neurol.* 1979 ;11(1):1-2.
177. Kanter AS, Dumont AS, Asthagiri AR, Oskouian RJ, Jane JA, Laws ER. The transsphenoidal approach. A historical perspective. *Neurosurg Focus.* 2005. doi:10.3171/foc.2005.18.4.7
178. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: Results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery.* 1997. doi:10.1097/00006123-199702000-00001
179. Alfieri A. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sellar region: Technical evolution of the methodology and refinement of a dedicated instrumentation. *J Neurosurg Sci.* 1999;43(2):85-92.
180. Jho HD, Carrau RL, Ko Y, Daly MA. Endoscopic pituitary surgery: An early experience. *Surg Neurol.* 1997. doi:10.1016/S0090-3019(96)00452-1

181. Jane JA, Han J, Prevedello DM, Jagannathan J, Dumont AS, Laws ER. Perspectives on endoscopic transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus*. 2005. doi:10.3171/foc.2005.19.6.3
182. Apuzzo MLJ, Heifetz MD, Weiss MH, Kurze T. Neurosurgical endoscopy using the side viewing telescope; technical note. *J Neurosurg*. 1977. doi:10.3171/jns.1977.46.3.0398
183. Bushe KA, Halves E. Modified technique in transsphenoidal operations of pituitary adenomas. Technical note. *Acta Neurochir (Wien)*. 1978. doi:10.1007/BF01809147
184. El-Guindy A. The Use Of The Rigid Endoscope In Trans-Sphenoidal Pituitary Surgery. *J Laryngol Otol*. 1994. doi:10.1017/S0022215100125721
185. Jankowski R, Auque J, Simon C, Marchal JC, Hepner H WM. Endoscopic pituitary tumor surgery. *Laryngoscope*. 1992;102:198-2012.
186. Carrau RL, Jho HD, Ko Y. Transnasal-transsphenoidal endoscopic surgery of the pituitary gland. *Laryngoscope*. 1996. doi:10.1097/00005537-199607000-00025
187. Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Experience with 50 patients. *J Neurosurg*. 1997. doi:10.3171/jns.1997.87.1.0044
188. Cappabianca P, Alfieri A, De Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: Towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS). *Minim Invasive Neurosurg*. 1998. doi:10.1055/s-2008-1052019
189. Cappabianca P, Alfieri A, Thermes S, Buonomassa S, De Divitiis E. Instruments for endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery*. 1999. doi:10.1097/00006123-199908000-00041
190. Cappabianca P, Alfieri A, Colao A, Cavallo LM, Fusco M, Peca C, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in recurrent and residual pituitary adenomas: Technical note. *Minim Invasive Neurosurg*. 2000. doi:10.1055/s-2000-8814
191. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De Caro M, Esposito F, Cirillo S, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: Outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg*. 2002. doi:10.1055/s-2002-36197
192. Prevedello DM, Kassam AB, Snyderman C, Carrau RL, Mintz AH, Thomas A, et al. Endoscopic cranial base surgery: ready for prime time? *Clin Neurosurg*. 2007.
193. Kassam AB, Vescan AD, Carrau RL, Prevedello DM, Gardner P, Mintz AH, et al. Expanded endonasal approach: Vidian canal as a landmark to the petrous internal carotid artery: Technical note. *J Neurosurg*. 2008. doi:10.3171/JNS/2008/108/01/0177

194. Vescan AD, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz A, Gardner P, Branstetter 4th B, et al. Vidian canal: Analysis and relationship to the internal carotid artery. *Laryngoscope*. 2007. doi:10.1097/MLG.0b013e31806146cd
195. Labib MA, Prevedello DM, Fernandez-Miranda JC, Sivakanthan S, Benet A, Morera V, et al. The medial opticocarotid recess: An anatomic study of an endoscopic key landmark for the ventral cranial base. *Neurosurgery*. 2013. doi:10.1227/NEU.0b013e318271f614
196. Kassam A, Snyderman CH, Carrau RL, Gardner P, Mintz A. Endoneurosurgical hemostasis techniques: lessons learned from 400 cases. *Neurosurg Focus*. 2005. doi:10.3171/foc.2005.19.1.8
197. Kassam A, Carrau RL, Snyderman CH, Gardner P, Mintz A. Evolution of reconstructive techniques following endoscopic expanded endonasal approaches. *Neurosurg Focus*. 2005;19(1):E8.
198. Snyderman CH, Kassam AB, Carrau R, Mintz A. Endoscopic reconstruction of cranial base defects following endonasal skull base surgery. *Skull Base*. 2007. doi:10.1055/s-2006-959337
199. Kassam AB, Prevedello DM, Thomas A, Gardner P, Mintz A, Snyderman C, et al. Endoscopic endonasal pituitary transposition for a transdorsum sellae approach to the interpeduncular cistern. *Neurosurgery*. 2008. doi:10.1227/01.neu.0000317374.30443.23
200. Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Zanation A, Prevedello D, Gardner P, et al. Endoscopic skull base surgery: Principles of endonasal oncological surgery. *J Surg Oncol*. 2008. doi:10.1002/jso.21020
201. Frank G, Pasquini E, Farneti G, Mazzatenta D, Sciarretta V, Grasso V, et al. The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):240-248. doi:10.1159/000095534
202. Almutairi RD, Muskens IS, Cote DJ, Dijkman MD, Kavouridis V, Crocker E, et al. Gross total resection of pituitary adenomas after endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery: a meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(5):1005-1021. doi:10.1007/s00701-017-3438-z
203. Azad T, Lee Y-J, Vail D, et al. Assessing the promise of endoscopic pituitary surgery- A matched analysis of clinical and socioeconomic outcomes. Oral Presentations 2018 AANS Annual Scientific Meeting. *J Neurosurg*. 2018;128(4):1-84. doi:10.3171/2018.4.JNS.AANS2018abstracts
204. Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, Huang C, Anand VK, Boockvar JA, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 2011;30(4):E10. doi:10.3171/2011.1.FOCUS10317

205. Lucas JW, Zada G. Endoscopic Surgery for Pituitary Tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2012. doi:10.1016/j.nec.2012.06.008
206. Dhandapani S, Singh H, Negm HM, Cohen S, Anand VK, Schwartz TH. Cavernous sinus invasion in pituitary adenomas: systematic review and pooled data meta-analysis of radiologic criteria and comparison of endoscopic and microscopic surgery. *World Neurosurg*. 2016. doi:10.1016/j.wneu.2016.08.088
207. Li A, Liu W, Cao P, Zheng Y, Bu Z, Zhou T. Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in the Treatment of Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2017;101:236-246. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.022.
208. Dorward NL. Endocrine outcomes in endoscopic pituitary surgery: a literature review. *Acta Neurochir*. 2010;152(8):1275–1279.
209. D’Haens J, Van Rompaey K, Stadnik T, Haentjens P, Poppe K, Velkeniers B, et al. Fully endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary adenomas: a retrospective comparison with traditional transsphenoidal microsurgery in the same institution. *Surg Neurol*. 2009;72(4):336-340.
210. Little AS, Kelly DF, White WL, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Chicoine MR, et al. Results of a prospective multicenter controlled study comparing surgical outcomes of microscopic versus fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas: the Transsphenoidal Extent of Resection (TRANSSPHER) Study. *J Neurosurg*. 2019. doi:10.3171/2018.11.jns181238
211. Kassam AB, Gardner PA, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, Prevedello DM. Expanded endonasal approach, a fully endoscopic transnasal approach for the resection of midline suprasellar craniopharyngiomas: A new classification based on the infundibulum. *J Neurosurg*. 2008. doi:10.3171/JNS/2008/108/4/0715
212. Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum. *Neurosurg Focus*. 2005.
213. Nunes CF, Lieber S, Truong HQ, Zenonos G, Wang EW, Snyderman CH, et al. Endoscopic endonasal transoculomotor triangle approach for adenomas invading the parapeduncular space: Surgical anatomy, technical nuances, and case series. *J Neurosurg*. 2019. doi:10.3171/2017.10.JNS17779
214. Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Rastelli MM, Peris-Celda M, Koutourousiou M, Peace D, et al. Endoscopic endonasal transcavernous posterior clinoidectomy with interdural pituitary transposition. *J Neurosurg*. 2014. doi:10.3171/2014.3.JNS131865

215. Nagata Y, Takeuchi K, Yamamoto T, Ishikawa T, Kawabata T, Shimoyama Y, et al. Removal of the medial wall of the cavernous sinus for functional pituitary adenomas: A technical report and pathologic significance. *World Neurosurg.* 2019;126:53-58. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.134.
216. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: Vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope.* 2006. doi:10.1097/01.mlg.0000234933.37779.e4
217. de Divitiis E, Laws ER, Giani U, Iuliano SL, De Divitiis O, Apuzzo MLJ. The current status of endoscopy in transsphenoidal surgery: An international survey. *World Neurosurg.* 2015. doi:10.1016/j.wneu.2014.12.029
218. Yang I, Wang MB, Bergsneider M. Making the transition from microsurgery to endoscopic trans-sphenoidal pituitary neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am.* 2010. doi:10.1016/j.nec.2010.07.008
219. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: Early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery.* 2008. doi:10.1227/01.neu.0000325862.83961.12
220. Benzer M, Biceroglu H, Ates MS, Kaya I, Ozgiray E, Midilli R, et al. Comparison between rescue flap and double flap technique. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base.* 2019. doi:10.1055/s-0038-1673695
221. Zamorano J, Pérez López C, Pérez Zamarrón A, García Polo J, Alfonso C. Free mucosae flap in endoscopic endonasal skull base surgery: less nasosinus morbidity. En: XIII Congreso de La Sociedad Española de Neurocirugía; 2013.
222. Scagnelli RJ, Patel V, Peris-Celda M, Kenning TJ, Pinheiro-Neto CD. Implementation of free mucosal graft technique for sellar reconstruction after pituitary surgery: outcomes of 158 consecutive patients. *World Neurosurg.* 2019. doi:10.1016/j.wneu.2018.10.090
223. Esposito F, Dusick JR, Fatemi N, Kelly DF. Graded repair of cranial base defects and cerebrospinal fluid leaks in transsphenoidal surgery. *Neurosurgery.* 2007. doi:10.1227/01.NEU.0000255354.64077.66
224. Conger A, Zhao F, Wang X, Eisenberg A, Griffiths C, Esposito T, et al. Evolution of the graded repair of CSF leaks and skull base defects in endonasal endoscopic tumor surgery: Trends in repair failure and meningitis rates in 509 patients. *J Neurosurg.* 2019. doi:10.3171/2017.11.JNS172141

225. Kassam AB, Prevedello DM, Carrau RL, Snyderman CH, Thomas A, Gardner P, et al. Endoscopic endonasal skull base surgery: Analysis of complications in the authors' initial 800 patients. A review. *J Neurosurg*. 2011. doi:10.3171/2010.10.JNS09406
226. Sanders-Taylor C, Anaizi A, Kosty J, Zimmer LA, Theodosopoulos P V. Sellar reconstruction and rates of delayed cerebrospinal fluid leak after endoscopic pituitary surgery. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base*. 2015. doi:10.1055/s-0034-1544118
227. Tabaei A, Anand VK, Barron Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, et al. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and metaanalysis. *J Neurosurg*. 2009;111(3):545–554.
228. Zada G, Kelly DF, Cohan P, Wang C, Swerdloff R. Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: An assessment of efficacy, safety, and patient impressions. *J Neurosurg*. 2003. doi:10.3171/jns.2003.98.2.0350
229. Semple PL, Laws ER. Complications in a contemporary series of patients who underwent transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg*. 1999. doi:10.3171/jns.1999.91.2.0175
230. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao AM, De Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2002. doi:10.3171/jns.2002.97.2.0293
231. Aghi MK, Chen CC, Fleseriu M, Newman SA, Lucas JW, Kuo JS, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Management of Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas: Executive Summary. *Neurosurgery*. 2016. doi:10.1227/NEU.0000000000001386
232. Kuo JS, Barkhoudarian G, Farrell CJ, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, et al. Guidelines: Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline on surgical techniques and technologies for the management of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016. doi:10.1227/NEU.0000000000001390
233. Ziu M, Dunn IF, Hess C, Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, et al. Guidelines: Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline on posttreatment follow-up evaluation of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016. doi:10.1227/NEU.0000000000001392
234. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12). doi:10.1016/j.ijsu.2014.07.013
235. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet*. 2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)30053-8

236. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. 2019. doi:10.1007/s11102-019-00960-0
237. Egger J, Kapur T, Nimsy C, Kikinis R. Pituitary Adenoma Volumetry with 3D Slicer. *PLoS One*. 2012. doi:10.1371/journal.pone.0051788
238. Azab WA, Nasim K, Abdelnabi EA, Yousef W, Najibullah M, Khan T, et al. Endoscopic endonasal excision of large and giant pituitary adenomas: radiological and intraoperative correlates of the extent of resection. *World Neurosurg*. 2019. doi:10.1016/j.wneu.2019.02.151
239. Cohen-Cohen S, Gardner PA, Alves-Belo JT, Truong HQ, Snyderman CH, Wang EW, et al. The medial wall of the cavernous sinus. Part 2: Selective medial wall resection in 50 pituitary adenoma patients. *J Neurosurg*. 2019;131:131-140. doi:10.3171/2018.5.JNS18595
240. Dallapiazza RF, Grober Y, Starke RM, Laws ER, Jane JA. Long-term results of endonasal endoscopic transsphenoidal resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Neurosurgery*. 2015. doi:10.1227/NEU.0000000000000563
241. Micko A, Oberndorfer J, Weninger WJ, Vila G, Höftberger R, Wolfsberger S, et al. Challenging Knosp high-grade pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2020. doi:10.3171/2019.3.JNS19367
242. Pérez-López C, Palpán AJ, Zamarrón A, Alfonso C, de Arriba A, Giner J, et al. Free mucosal graft for reconstruction after nonfunctioning pituitary adenoma surgery. *Asian J Neurosurg*. 2020;Ahead to p. doi:10.4103/ajns.AJNS_37_20
243. Reyes L, García S, Torales J, Halperín I, Alobid I, Hanzu F, et al. Endoscopic endonasal surgery for sellar region pathology. An analysis of our first 200 patients. What we have learned. *Neurocirugia*. 2016. doi:10.1016/j.neucir.2016.02.003
244. Castaño-Leon AM, Paredes I, Munarriz PM, Jiménez-Roldán L, Hilario A, Calatayud A, et al. Endoscopic transnasal trans-sphenoidal approach for pituitary adenomas: a comparison to the microscopic approach cohort by propensity score analysis. *Clin Neurosurg*. 2020. doi:10.1093/neuros/nyz201
245. Perry A, Graffeo CS, Meyer J, Carlstrom LP, Oushy S, Driscoll CLW, et al. Beyond the learning curve: comparison of microscopic and endoscopic incidences of internal carotid Injury in a series of highly experienced operators. *World Neurosurg*. 2019. doi:10.1016/j.wneu.2019.07.074
246. Gondim JA, Schops M, De Almeida JPC, de Albuquerque LAF, Gomes E, Ferraz T, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary*. 2010. doi:10.1007/s11102-009-0195-x
247. Gerges MM, Rumalla K, Godil SS, Younus I, Elshamy W, Dobri GA, et al. Long-term outcomes

- after endoscopic endonasal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Neurosurg.* 2020. doi:10.3171/2019.11.jns192457
248. Kim JH, Lee JH, Lee JH, Hong AR, Kim YJ, Kim YH. Endoscopic transsphenoidal surgery outcomes in 331 nonfunctioning pituitary adenoma cases after a single surgeon learning curve. *World Neurosurg.* 2018. doi:10.1016/j.wneu.2017.09.194
249. Yildirim AE, Sahinoglu M, Ekici I, Cagil E, Karaoglu D, Celik H, et al. Nonfunctioning pituitary adenomas are really clinically nonfunctioning? clinical and endocrinological symptoms and outcomes with endoscopic endonasal treatment. *World Neurosurg.* 2016. doi:10.1016/j.wneu.2015.08.073
250. Magro E, Graillon T, Lassave J, Castinetti F, Boissonneau S, Tabouret E, et al. Complications related to the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for nonfunctioning pituitary macroadenomas in 300 consecutive patients. *World Neurosurg.* 2016. doi:10.1016/j.wneu.2016.02.059
251. Sheehan MT, Atkinson JLD, Kasperbauer JL, Erickson BJ, Nippoldt TB. Preliminary comparison of the endoscopic transnasal vs. the sublabial transseptal approach for clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Mayo Clin Proc.* 1999. doi:10.4065/74.7.661
252. Jho HD. Endoscopic transsphenoidal surgery. *J Neurooncol.* 2001. doi:10.1023/A:1012969719503
253. Yano S, Kawano T, Kudo M, Makino K, Nakamura H, Kai Y, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach through the bilateral nostrils for pituitary adenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2009. doi:10.2176/nmc.49.1
254. Charalampaki P, Ayyad A, Kockro RA, Perneczky A. Surgical complications after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *J Clin Neurosci.* 2009. doi:10.1016/j.jocn.2008.09.002
255. Nakao N, Itakura T. Surgical outcome of the endoscopic endonasal approach for non-functioning giant pituitary adenoma. *J Clin Neurosci.* 2011. doi:10.1016/j.jocn.2010.04.049
256. Messerer M, De battista JC, Raverot G, Kassis S, Dubourg J, Lapras V, et al. Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal. *Neurosurg Focus.* 2011. doi:10.3171/2011.1.focus10308
257. Gondim JA, Almeida JPC, Albuquerque LAF, Schops M, Gomes E, Ferraz T, et al. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenoma: Surgical complications in 301 patients. *Pituitary.* 2011. doi:10.1007/s11102-010-0280-1
258. Chone CT, Sampaio MH, Sakano E, Paschoal JR, Garnes HM, Queiroz L, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal resection of pituitary adenomas: preliminary evaluation of consecutive cases. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014. doi:10.5935/1808-8694.20140030

259. Karppinen A, Kivipelto L, Vehkavaara S, Ritvonen E, Tikkanen E, Kivisaari R, et al. Transition from microscopic to endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas. *World Neurosurg*. 2015. doi:10.1016/j.wneu.2015.02.024
260. Bokhari AR, Davies MA, Diamond T. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: A single surgeon experience and the learning curve. *Br J Neurosurg*. 2013. doi:10.3109/02688697.2012.709554
261. Jang JH, Kim KH, Lee YM, Kim JS, Kim YZ. Surgical results of pure endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for 331 pituitary adenomas: A 15-year experience from a single institution. *World Neurosurg*. 2016. doi:10.1016/j.wneu.2016.09.051
262. Zaidi HA, Awad AW, Bohl MA, Chapple K, Knecht L, Jahnke H, et al. Comparison of outcomes between a less experienced surgeon using a fully endoscopic technique and a very experienced surgeon using a microscopic transsphenoidal technique for pituitary adenoma. *J Neurosurg*. 2016. doi:10.3171/2015.4.JNS15102
263. Cappelletti M, Ruggeri AG, Spizzichino L, D'Amico A, D'avella E, Delfini R. Fibrous Pituitary macroadenomas: predictive role of preoperative radiologic investigations for proper surgical planning in a cohort of 66 patients. *World Neurosurg*. 2019. doi:10.1016/j.wneu.2018.09.137
264. Mooney MA, Sarris CE, Zhou JJ, Barkhoudarian G, Chicoine MR, Fernandez-Miranda JC, et al. Proposal and validation of a simple grading scale (TRANSSPHER Grade) for predicting gross total resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas after transsphenoidal surgery. *Oper Neurosurg*. 2019;17(5):460-469. doi:10.1093/ons/opy401
265. Ogiwara T, Nagm A, Nakamura T, Mbadugha T, Horiuchi T, Hongo K. Significance and indications of surgery for asymptomatic nonfunctioning pituitary adenomas. *World Neurosurg*. 2019. doi:10.1016/j.wneu.2019.04.250
266. Alameda Hernando C, Lahera Vargas M, Varela Da Costa C. [Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas]. *Endocrinología y Nutrición*. 2010;57(2):71-81. doi:10.1016/j.endonu.2010.01.005
267. Sivakumar W, Chamoun R, Nguyen V, Couldwell WT. Incidental pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 2011. doi:10.3171/2011.9.FOCUS11217
268. Scangas GA, Laws ER. Pituitary incidentalomas. *Pituitary*. 2014. doi:10.1007/s11102-013-0517-x
269. Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018. doi:10.1007/s11102-017-0856-0
270. Elshazly K, Kshetry VR, Farrell CJ, Nyquist G, Rosen M, Evans JJ. Clinical outcomes after endoscopic endonasal resection of giant pituitary adenomas. *World Neurosurg*. 2018. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.006

271. Pérez-López C, Palpán AJ, Abenza-Abildúa MJ, Zamarrón A, Alfonso C, Álvarez-Escolá C, et al. [Non-functioning pituitary adenomas: epidemiology, clinical and postoperative outcome]. *Rev Neurol*. 2020;71(5):163-170. doi: 10.33588/rn.7105.2020273.
272. Wildenberg LE, Glezer A, Bronstein MD, Gadelha MR. Apoplexy in nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018. doi:10.1007/s11102-018-0870-x
273. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, McArthur DL, Cohan P, Boscardin J, et al. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery*. 2008. doi:10.1227/01.NEU.0000325725.77132.90
274. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas - A study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004. doi:10.1007/s00701-003-0174-3
275. Little AS, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Chicoine MR, Barkhoudarian G, Prevedello DM, et al. Pituitary gland recovery following fully endoscopic transsphenoidal surgery for non-functioning pituitary adenoma: results of a prospective multicenter study. *J Neurosurg*. 2019. doi:10.3171/2019.8.jns191012
276. Laws ER, Iuliano SL, Cote DJ, Woodmansee W, Hsu L, Cho CH. A benchmark for preservation of normal pituitary function after endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary macroadenomas. *World Neurosurg*. 2016. doi:10.1016/j.wneu.2016.04.059
277. Webb SM, Rigla M, Wägner A, Oliver B, Bartumeus F. Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999. doi:10.1210/jcem.84.10.6019
278. Jacob M, Raverot G, Jouanneau E, Borson-Chazot F, Perrin G, Rabilloud M, et al. Predicting visual outcome after treatment of pituitary adenomas with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(1). doi:10.1016/j.ajo.2008.07.016
279. Wang F, Zhou T, Wei S, Meng X, Zhang J, Hou Y, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas. *Surg Endosc*. 2015. doi:10.1007/s00464-014-3815-0
280. Mooney MA, Herro AM, Fintelmann RE, Mayberg MR, Barkhoudarian G, Gardner PA, et al. Visual field outcome reporting in neurosurgery: lessons learned from a prospective, multicenter study of transsphenoidal pituitary surgery. *World Neurosurg*. 2018. doi:10.1016/j.wneu.2018.08.069
281. Sanmillán JL, Torres-Díaz A, Sanchez-Fernández JJ, Lau R, Ciller C, Puyalto P, et al. Radiologic predictors for extent of resection in pituitary adenoma surgery. A single-center study. *World Neurosurg*. 2017; 108:436-446. doi:10.1016/j.wneu.2017.09.017

282. Younus I, Gerges MM, Uribe-Cardenas R, Morgenstern PF, Eljalby M, Tabaee A, et al. How long is the tail end of the learning curve? Results from 1000 consecutive endoscopic endonasal skull base cases following the initial 200 cases. *J Neurosurg.* 2020. doi:10.3171/2019.12.jns192600
283. Mascarella MA, Forghani R, Di Maio S, Sirhan D, Zeitouni A, Mohr G, et al. Indicators of a reduced intercarotid artery distance in patients undergoing endoscopic transsphenoidal surgery. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base.* 2015. doi:10.1055/s-0034-1396601
284. Nunes CF, Cabral GAPS, Mello Junior JO de, Lapenta MA, Landeiro JA. Pituitary macroadenoma: analysis of intercarotid artery distance compared to controls. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016. doi:10.1590/0004-282x20160046
285. Nishioka H, Hara T, Nagata Y, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Yamada S. Inherent tumor characteristics that limit effective and safe resection of giant nonfunctioning pituitary adenomas. *World Neurosurg.* 2017. doi:10.1016/j.wneu.2017.07.043
286. Goel A, Nadkarni T, Muzumdar D, Desai K, Phalke U, Sharma P. Giant pituitary tumors: A study based on surgical treatment of 118 cases. *Surg Neurol.* 2004. doi:10.1016/j.surneu.2003.08.036
287. Little AS, Chicoine MR, Kelly DF, Sarris CE, Mooney MA, White WL, et al. Evaluation of surgical resection goal and its relationship to extent of resection and patient outcomes in a multicenter prospective study of patients with surgically treated, nonfunctioning pituitary adenomas: a case series. *Oper Neurosurg.* 2019 ;18(1):26-33. doi:10.1093/ons/opz085
288. Dogansen SC, Yalin GY, Tanrikulu S, Tekin S, Nizam N, Bilgic B, et al. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018. doi:10.1007/s11102-018-0877-3
289. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer.* 2015. doi:10.1530/ERC-14-0305
290. Snow RB, Johnson CE, Morgello S, Lavyne MH, Patterson RH. Is magnetic resonance imaging useful in guiding the operative approach to large pituitary tumors? *Neurosurgery.* 1990. doi:10.1227/00006123-199005000-00011
291. Naganuma H, Satoh E, Nukui H. Technical considerations of transsphenoidal removal of fibrous pituitary adenomas and evaluation of collagen content and subtype in the adenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2002. doi:10.2176/nmc.42.202

292. Bahuleyan B, Raghuram L, Rajshekhar V, Chacko AG. To assess the ability of MRI to predict consistency of pituitary macroadenomas. *Br J Neurosurg*. 2006. doi:10.1080/02688690601000717
293. Fahlbusch R, Nistor R, Buchfelder M. Magnetic resonance imaging (MRI) in the preoperative diagnosis of pituitary adenomas: a comparison with CT. In: Landolt AM et Al. *Advances in Pituitary Adenoma Research. Advances in the Biosciences*. Vol 69. Pergamon, Oxford New York; 1988:117–126.
294. Snow RB, Lavyne MH, Lee BCP, Morgello S, Patterson RH. Craniotomy versus transsphenoidal excision of large pituitary tumors: The usefulness of magnetic resonance imaging in guiding the operative approach. *Neurosurgery*. 1986. doi:10.1227/00006123-198607000-00008
295. Iuchi T, Saeki N, Tanaka M, Sunami K, Yamaura A. MRI prediction of fibrous pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998. doi:10.1007/s007010050179
296. Thotakura AK, Patibandla MR, Panigrahi MK, Mahadevan A. Is it really possible to predict the consistency of a pituitary adenoma preoperatively? *Neurochirurgie*. 2017. doi:10.1016/j.neuchi.2017.06.003
297. Alimohamadi M, Sanjari R, Mortazavi A, Shirani M, Tabriz HM, Kharazi HH, et al. Predictive value of diffusion-weighted MRI for tumor consistency and resection rate of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014. doi:10.1007/s00701-014-2259-6
298. Sanei Taheri M, Kimia F, Mehrnahad M, Rad HS, Haghighatkhah H, Moradi A, et al. Accuracy of diffusion-weighted imaging-magnetic resonance in differentiating functional from non-functional pituitary macro-adenoma and classification of tumor consistency. *Neuroradiol J*. 2019. doi:10.1177/1971400918809825
299. Chakraborty S, Shizuo O, Tamaki N, Yamaguchi M, Matsumoto S. Growth hormone producing pituitary adenomas: MR characteristics and pre- and postoperative evaluation. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1993. doi:10.2176/nmc.33.81
300. Yang C, Zhang H, Wang HJ, Chen M, He DS, Ke Cl. Controlled pathological study and preoperative MRI evaluation of the consistency of pituitary adenomas. *Ai Zheng*. 2002;21(6):675-7.
301. Smith KA, Leever JD, Chamoun RB. Prediction of consistency of pituitary adenomas by magnetic resonance imaging. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base*. 2015. doi:10.1055/s-0035-1549005
302. Davies BM, Carr E, Soh C, Gnanalingham KK. Assessing size of pituitary adenomas: a comparison of qualitative and quantitative methods on MR. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016. doi:10.1007/s00701-015-2699-7

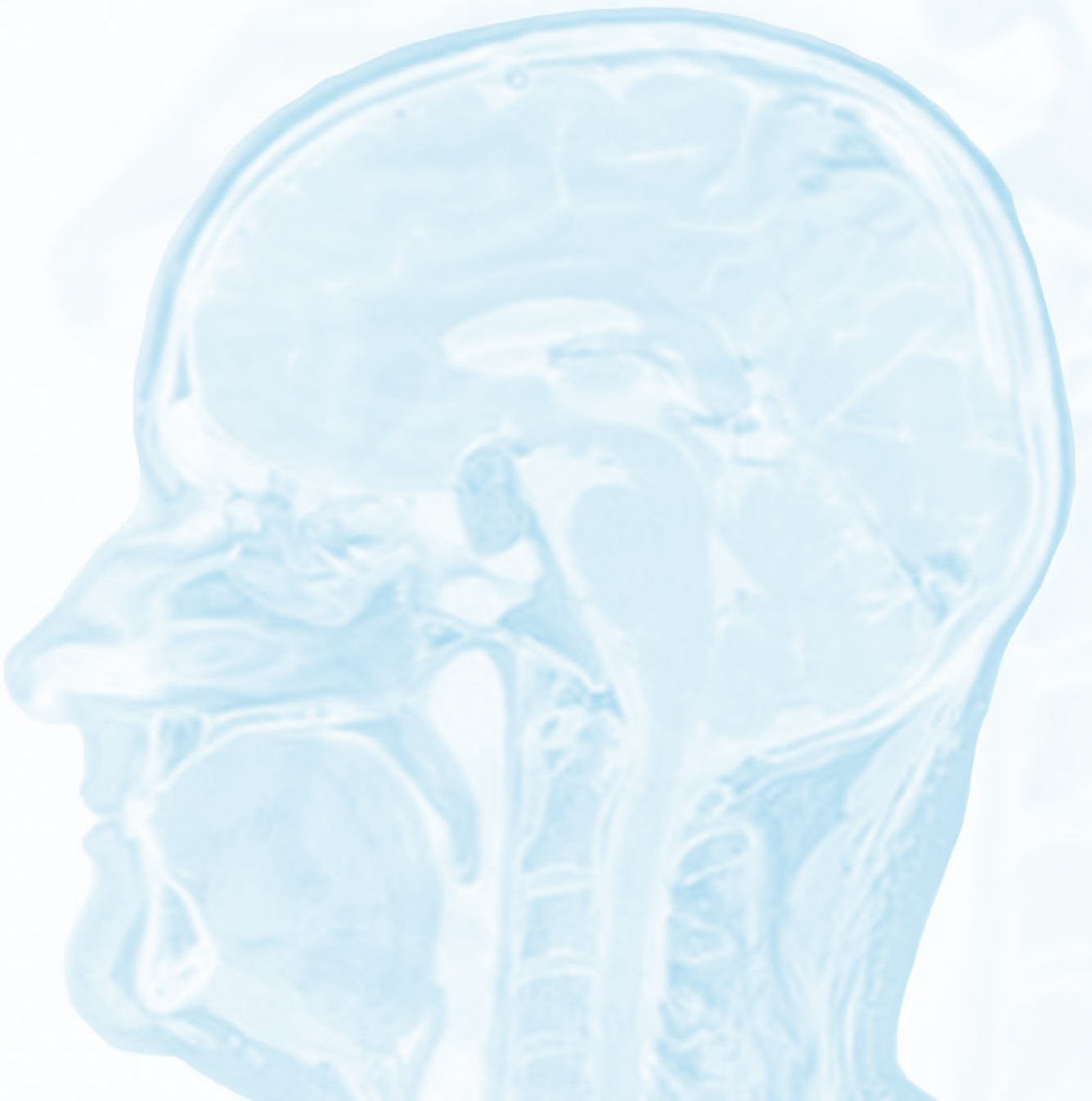
303. Ertekin T, Acer N, Turgut AT, Ayca K, Özçelik Ö, Turgut M. Comparison of three methods for the estimation of the pituitary gland volume using magnetic resonance imaging: A stereological study. *Pituitary*. 2011. doi:10.1007/s11102-010-0254-3
304. Hofstetter CP, Nanaszko MJ, Mubita LL, Tsiouris J, Anand VK, Schwartz TH. Volumetric classification of pituitary macroadenomas predicts outcome and morbidity following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Pituitary*. 2012. doi:10.1007/s11102-011-0350-z
305. Younus I, Gerges MM, Uribe-Cardenas R, Morgenstern P, Kacker A, Tabaei A, et al. The slope of the learning curve in 600 consecutive endoscopic transsphenoidal pituitary surgeries. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020. doi:10.1007/s00701-020-04471-x
306. Farrell CJ, Garzon-Muvdi T, Fastenberg JH, Nyquist G, Rabinowitz MR, Rosen MR, et al. Management of nonfunctioning recurrent pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2019. doi:10.1016/j.nec.2019.05.006
307. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol*. 2017. doi:10.1007/s12022-017-9498-z
308. Little A, Yuen K, Chicoine M, Sarris CE, Mooney MA, White WL, et al. Evaluation of surgical resection goal and its relationship to the extent of resection and patient outcomes in 221 patients following transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas: data from the TRANSSPHER Study. *J Endocr Soc*. 2019. doi:10.1210/js.2019-mon-439
309. Kimple AJ, Leight WD, Wheless SA, Zanation AM. Reducing nasal morbidity after skull base reconstruction with the nasoseptal flap: Free middle turbinate mucosal grafts. *Laryngoscope*. 2012. doi:10.1002/lary.23325
310. Peris-Celda M, Chaskes M, Lee DD, Kenning TJ, Pinheiro-Neto CD. Optimizing sellar reconstruction after pituitary surgery with free mucosal graft: results from the first 50 consecutive patients. *World Neurosurg*. 2017. doi:10.1016/j.wneu.2017.01.102
311. Yoo F, Kuan EC, Bergsneider M, Wang MB. Free mucosal graft reconstruction of the septum after nasoseptal flap harvest: A novel technique using a posterior septal free mucosal graft. *Journal Neurol Surgery, Part B Skull Base*. 2017. doi:10.1055/s-0036-1597086
312. Gondim JA, Schops M, De Almeida JPC, de Albuquerque LAF, Gomes E, Ferraz T, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary*. 2010; 13:68-77. doi:10.1007/s11102-009-0195-x314.
313. Kuan EC, Yoo F, Patel PB, Su BM, Bergsneider M, Wang MB. An Algorithm for Sellar Reconstruction Following the Endoscopic Endonasal Approach: A Review of 300 Consecutive Cases. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base*. 2018. doi:10.1055/s-0037-1606293

314. Shou X, Shen M, Zhang Q, Zhang Y, He W, Ma Z, et al. Endoscopic endonasal pituitary adenomas surgery: The surgical experience of 178 consecutive patients and learning curve of two neurosurgeons. *BMC Neurol.* 2016. doi:10.1186/s12883-016-0767-0
315. Hughes JD, Koeller K, Rinaldo L, Erickson D, Bancos I, Meyer FB, et al. Beyond gross total and subtotal: does volumetric resection matter in nonfunctioning pituitary macroadenomas? *World Neurosurg.* 2018. doi:10.1016/j.wneu.2018.05.077
316. Qureshi T, Chaus F, Fogg L, Dasgupta M, Straus D, Byrne RW. Learning curve for the transsphenoidal endoscopic endonasal approach to pituitary tumors. *Br J Neurosurg.* 2016. doi:10.1080/02688697.2016.1199786
317. Shikary T, Andaluz N, Meinzen J, Edwards C, Theodosopoulos P, Zimmer LA. Operative learning curve after transition to endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *World Neurosurg.* 2017. doi:10.1016/j.wneu.2017.03.008
318. Chi F, Wang Y, Lin Y, Ge J, Qiu Y, Guo L. A learning curve of endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. *J Craniofac Surg.* 2013. doi:10.1097/SCS.0b013e3182a24328
319. Kenan K, İhsan A, Dilek O, Burak C, Gurkan K, Savas C. The learning curve in endoscopic pituitary surgery and our experience. *Neurosurg Rev.* 2006. doi:10.1007/s10143-006-0033-9
320. Sonnenburg RE, White D, Ewend MG, Senior B. The learning curve in minimally invasive pituitary surgery. *Am J Rhinol.* 2004 ;18(4):259-63.
321. Gnanalingham K, Leach P, Abou-Zeid A, Davis J, Trainer P, Kearney T. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: evidence for an operative learning curve. *J Neurol Surg Part B Skull Base.* 2012. doi:10.1055/s-0032-1314053
322. Lofrese G, Vigo V, Rigante M, Grieco DL, Maresca M, Anile C, et al. Learning curve of endoscopic pituitary surgery: Experience of a neurosurgery/ENT collaboration. *J Clin Neurosci.* 2018. doi:10.1016/j.jocn.2017.09.011
323. O'Malley BW, Sean Grady M, Gabel BC, Cohen MA, Heuer GG, Pisapia J, et al. Comparison of endoscopic and microscopic removal of pituitary adenomas: Single-surgeon experience and the learning curve. *Neurosurg Focus.* 2008. doi:10.3171/FOC.2008.25.12.E10
324. Robins JMW, Alavi SA, Tyagi AK, Nix PA, Wilson TM, Phillips NI. The learning curve for endoscopic trans-sphenoidal resection of pituitary macroadenomas. A single institution experience, Leeds, UK. *Acta Neurochir (Wien).* 2018. doi:10.1007/s00701-017-3355-1
325. Ding H, Gu Y, Zhang X, Xie T, Liu T, Hu F, et al. Learning curve for the endoscopic endonasal approach for suprasellar craniopharyngiomas. *J Clin Neurosci.* 2017. doi:10.1016/j.jocn.2017.04.021

326. Snyderman C, Kassam A, Carrau R, Mintz A, Gardner P, Prevedello DM. Acquisition of surgical skills for endonasal skull base surgery: A training program. *Laryngoscope*. 2007. doi:10.1097/mlg.0b013e318031c817
327. Kaplan DJ, Vaz-Guimaraes F, Fernandez-Miranda JC, Snyderman CH. Validation of a chicken wing training model for endoscopic microsurgical dissection. *Laryngoscope*. 2015. doi:10.1002/lary.24977
328. Sanromán-Álvarez P, Simal-Julián JA, García-Piñero A, Miranda-Lloret P. Multitask box trainer for endoscopic endonasal skull base surgery: ENDOtrainer. *World Neurosurg*. 2017. doi:10.1016/j.wneu.2017.02.008
329. Esene IN, Baeesa SS, Ammar A. Evidence-based neurosurgery: Basic concepts for the appraisal and application of scientific information to patient care (Part II). *Neurosciences*. 2016. doi:10.17712/nsj.2016.3.20150553

CAPÍTULO VIII

ICONOGRAFÍA



1. ICONOGRAFÍA: FIGURAS

Figura 1. Escala TRANSSPPHER para predecir las probabilidades de resección completa de un AHNF. Se asigna un punto si el diámetro máximo es superior a 40 mm, un punto para grados de Knosp 3 y 4, y otro punto si existe extensión nodular del adenoma. La suma dará el grado TRANSSPPHER, hasta un máximo de 3 puntos. Imagen de Mooney y cols, Operative Neurosurgery, 2019 ⁴	18
Figura 2. Anatomía de la glándula hipofisaria y conexiones con el hipotálamo. Imagen de Netter F.H. y cols ⁸	28
Figura 3. Hueso esfenoides con los orificios a través de los que abandonan el cráneo las estructuras neurovasculares. Imágenes de Netter F.H. y cols ⁸	30
Figura 4. Imagen intraoperatoria del interior del seno esfenoidal, antes de retirar la mucosa que tapiza sus paredes. En este caso carece del típico tabique central, y muestra dos tabiques (*) laterales. ACI: arteria carótida interna.	31
Figura 5. A. Ostium esfenoidal de la fosa nasal derecha, punto de acceso al seno esfenoidal. B. Silla turca remodelada en un caso de adenoma hipofisario no funcionante y su relación con el planum esfenoidal y las prominencias carotídeas.	32
Figura 6. Tipos de neumatización del seno esfenoidal. Imágenes de Singh A. y cols ⁷	33
Figura 7. Preparaciones anatómicas de tres arterias carótidas izquierdas distintas. Su anatomía, morfología y disposición determinarán las prominencias que podemos encontrar en el seno esfenoidal. A. El segmento paraclival discurre de lateral a medial. B. Segmento paraclival recto. C. Segmento paraclival de medial a lateral. Sus trayectorias definen donde se encuentran las rodillas carotídeas y su proximidad a la hipófisis. Imágenes de Dolci y cols ¹⁵ . supr: segmento supraclinoideo. cav: segmento cavernoso. par: segmento paraclival. La línea de puntos marca la trayectoria de la carótida paraclival.	35
Figura 8. Visión endoscópica transnasal de la región selar y de los recesos óptico carotídeos. A. Seno esfenoidal intensamente neumatizado. B. Visión tras la extirpación del hueso selar, tubérculo selar y planum esfenoidal. OCRM: receso óptico carotídeo medial. OCRL: receso óptico carotídeo lateral. ACI: arteria carótida interna.	36
Figura 9. Diafragma selar. A. Visión superior de la glándula hipofisaria mostrando una gran abertura diafragmática natural. Imagen de Rhoton A.L. ⁶ . B. Imagen de resonancia magnética de un adenoma no funcionante con la característica imagen en reloj de arena, debido al estrangulamiento tumoral a la altura del diafragma selar.	38
Figura 10. Visión lateral del seno cavernoso mostrando sus tres compartimentos (superior, posterior e inferior) y las relaciones entre los pares craneales y la arteria carótida interna. Imagen de Fernández-Miranda y cols ²⁰	39
Figura 11. Superior. Corte coronal a través del seno cavernoso. Inferior. Anatomía vascular de la región selar, y relaciones con la vía óptica. Imágenes de Netter F.H. y cols ⁸	41

Figura 12. Anatomía y vascularización supraselar. A. Visión transnasal mostrando la complejidad de esta zona, donde encontramos nervios ópticos, quiasma y arterias cerebrales anteriores y comunicante anterior en íntima relación. B. Visión transcraneal, donde observamos que la mitad anterior del polígono de Willis se apoya en la región supraselar. Imágenes de Rhoton A.L. y cols ⁶	43
Figura 13. El polígono de Willis forma un anillo vascular en cuyo centro se encuentra la región selar; muchas de las arterias que lo forman se encuentran en estrecho contacto de las estructuras selares y supraselares. Imagen de Neurociencias-Asociación Educar.	44
Figura 14. Base de linaje de las células adenohipofisarias y principales factores de transcripción ³³ . TPIT: factor de transcripción hipofisario t-box. PIT1: factor de transcripción hipofisario 1. SF1: factor esteroideogénico-1.	50
Figura 15. Factores implicados en la patogénesis de los adenomas hipofisarios ^{44,66} . FFCC: Factores de crecimiento. MEN-1: Neoplasia múltiple endocrina tipo 1.	57
Figura 16. Campimetría en la que se observa un déficit campimétrico bitemporal (hemianopsia bitemporal), el típicamente detectado en pacientes con adenoma hipofisario.	60
Figura 17. Imágenes de anatomía selar normal en RM. A. Imagen sagital T1 sagital con diferenciación entre adenohipófisis y neurohipófisis. B. Imagen de angio-TAC, que permite la localización de las arterias carótidas intraoperatoriamente.	67
Figura 18. RM coronal T2 de adenomas hipofisarios. A. Macroadenoma heterogéneo isointenso con pequeña zona quística (hiperintenso) en la zona superior. B. Macroadenoma hiperintenso, que suele tratarse de tumores más blandos y fácilmente aspirables.	68
Figura 19. Clasificación de Knosp para el grado de invasión del seno cavernoso en RM. Imágenes de Micko y cols ¹²²	69
Figura 20. A. Apoplejía hipofisaria hemorrágica. B. Silla turca vacía.	70
Figura 21. Esquema mostrando la decusación en el quiasma óptico de las fibras nasales de cada retina. A. Una lesión prequiasmática derecha afecta a las fibras nasales y temporales del ojo derecho, produciendo un escotoma arcuato en el ojo derecho. B. Una lesión en el centro del quiasma produce una hemianopsia temporal. C. La compresión del tracto óptico izquierdo produce una hemianopsia homónima derecha.	72
Figura 22. OCT de paciente con hemianopsia bitemporal. Los valores en color rojo (RNFL inferior a 80 μ) indican mal pronóstico de cara a una posible recuperación visual.	73
Figura 23. Algoritmo de manejo de un paciente con sospecha de adenoma hipofisario no funcionante. AHNF: adenoma hipofisario no funcionante.	79
Figura 24. Diferencias en cuanto a la visualización con microscopio y con endoscopio. A. Imagen microquirúrgica. El campo es reducido, y aunque pongamos los máximos aumentos posibles, nunca podremos entrar en la silla. B. Imagen del interior de la silla una vez colocado el endoscopio en su interior, tras una cirugía de apoplejía hipofisaria.	85

- Figura 25.** Material quirúrgico específico de endoscopia. A. Óptica de 0 grados, la más utilizada, conectada a la cámara y a la fuente de luz. B. Existen pinzas bipolares con puntas rectas y anguladas en todas las proyecciones del espacio, para permitirnos acceder a las diferentes zonas. 89
- Figura 26.** Distribución de las cirugías realizadas y lugar de procedencia de los pacientes. CAM: Comunidad Autónoma de Madrid. 110
- Figura 27.** Imágenes de resonancia magnética mostrando el volumen tumoral medido mediante el software Smartbrush (Brainlab)[®]. Permite dibujar con precisión la silueta del adenoma evitando estructuras incluidas en la lesión, como por ejemplo arterias. Flecha: Arteria carótida interna. 115
- Figura 28.** Medición del diámetro tumoral máximo. Lo más frecuente es encontrar ese eje máximo en el plano sagital, ya que el crecimiento lateral del tumor está limitado por los senos cavernosos. A. Gran masa con expansión supraselar que ocupa la totalidad del seno esfenoidal. B. Apoplejía hipofisaria con áreas hemorrágicas y quísticas. C. Pequeño adenoma que comprime la vía óptica. 116
- Figura 29.** A veces es muy difícil identificar el tallo hipofisario y la glándula cuando existe un adenoma hipofisario. A. En casos de adenomas voluminosos puede resultar imposible verlos en la RM. B. Ejemplo de adenoma que produce desplazamiento de tallo y glándula, aunque ambos son visibles. t: tallo hipofisario. g: glándula hipofisaria. 116
- Figura 30.** Ejemplos de expansión supraselar e invasión de clivus, en función del patrón de crecimiento tumoral. A. Adenoma con crecimiento intraselar, haciendo desaparecer el receso clival y sin expansión supraselar. B. En este caso se aprecia una importante invasión supraselar, pero conserva el receso clival (asterisco) del seno esfenoidal. La línea azul se encuentra a la altura del diafragma selar, que separa el espacio supra e intraselar. 117
- Figura 31.** Imágenes de RM de pacientes con AHNF con los diferentes grados de Knosp. 118
- Figura 32.** Ejemplos de dos tipos de seno esfenoidal. A. Tipo tumoral: el adenoma ocupa la totalidad del seno esfenoidal y rompe su pared anterior invadiendo parte del etmoides posterior y llegando a las fosas nasales. Es un ejemplo de seno desfavorable por la destrucción de la anatomía ósea normal. B. Seno esfenoidal de tipo selar. Es el ejemplo más característico de seno esfenoidal favorable. 118
- Figura 33.** Dos ejemplos donde observamos desde una separación mínima entre las arterias carótidas (izquierda), hasta un caso de una separación de hasta 33 mm. Esta distancia marcará mucho la amplitud del corredor quirúrgico en el que tendremos que trabajar. 119
- Figura 34.** Valoración de la cintura tumoral. A. Imagen característica en muñeco de nieve con cintura tumoral de 1,3 ($a > b$). B. Adenoma de aspecto abigarrado e irregular, con ausencia de cintura tumoral ($a < b$). 119
- Figura 35.** A. TAC craneal de un paciente con clínica aguda compatible con apoplejía hipofisaria, observándose una lesión hemorrágica a nivel selar. B. RM del mismo paciente que la imagen A, confirmándose un macroadenoma hipofisario con áreas de transformación hemorrágica y necrosis. C. Adenoma gigante con apoplejía hipofisaria que se extiende incluso a la porción esfenoidal del tumor. D. Imagen característica en casos de hemorragia en el interior de un adenoma hipofisario, donde se puede observar un nivel líquido-líquido correspondiente a la transformación hemorrágica. 120

Figura 36. RM de tres diferentes pacientes, mostrando las diferentes señales en T2. A. Hiperintensa. B. Isointensa. C. Hipointensa..	121
Figura 37. Ejemplo de expansión nodular. Imágenes pertenecientes al mismo paciente, que presenta varios nódulos de crecimiento. Flecha amarilla: nódulo hacia el tercer ventrículo. Flecha azul: nódulo fronto-temporal.	121
Figura 38. Imágenes intraoperatorias. A. Disposición de los cirujanos durante la fase selar: el ORL se sitúa a la izquierda del neurocirujano, cada uno mirando a la pantalla que tiene enfrente, para evitar posiciones incómodas. B: Proceso de disección a través de la pseudocápsula. C. Ejemplo de hasta donde se puede visualizar con el endoscopio, llegando a poder verse múltiples pares craneales y arterias del polígono de Willis. ORL: otorrinolaringólogo. A. com. post: arteria comunicante posterior, gh: glándula hipofisaria, III: nervio oculomotor común (III par craneal).	122
Figura 39. Algoritmo para la reconstrucción de la base craneal tras cirugía de adenomas hipofisarios ²⁴² .	123
Figura 40. Secuencia de cierre quirúrgico en un caso típico en que se produce salida de LCR intraoperatoriamente. A. Aplicación de grasa intraduralmente, en la cavidad creada por el tumor. B. Colocación del colgajo pediculado nasoseptal. C. Aplicación de sellante de fibrina mediante pulverización..	124
Figura 41. Colocación de las láminas de silicona (Silastic®), con las que se disminuye el riesgo de perforación del tabique nasal y de sinequias en las fosas nasales.	124
Figura 42. Distribución de los pacientes por edad y sexo.	131
Figura 43. Distribución de los casos en cuanto a la extensión tumoral y a la composición del adenoma.	137
Figura 44. Tipos de seno esfenoidal, expansión tumoral nodular y señal del adenoma en la secuencia T2 de la RM. Fr: frontal. Tp: temporal. Fp: fosa posterior. IV: intraventricular. Hipo: hipointenso. Iso: isointenso. Hiper: hiperintenso.	138
Figura 45. Resumen del grado de resección tumoral global. Se dividió en completa (100%), casi-total (95-99%), subtotal (70-95%) y parcial (<70%). Aunque la mediana del grado de resección fue del 98.8%, encontramos una resección completa en el 49% de los casos. Es decir, en la mayoría de casos se logró extirpar la mayor parte de la lesión.	139
Figura 46. Dispersión simple de volumen postquirúrgico por volumen prequirúrgico (ml) de cada adenoma hipofisario.	140
Figura 47. Histogramas mostrando la distribución de casos según el diámetro tumoral máximo, cintura tumoral y distancia intercarotídea.	141
Figura 48. Diagrama de barras mostrando la correlación entre los grados de Knosp pre y postoperatorios. La mayor parte de los grados bajos se convierten en grado 0 tras la cirugía y esto sucede en muy pocos casos de los grados altos.	142
Figura 49. Diagrama de barras mostrando la estancia (en días) hospitalaria de los pacientes.	147

Figura 50. Curva de Kaplan-Meier para la reintervención quirúrgica a lo largo del seguimiento. La mediana de reintervención fue a los 19 meses, y una intervención se produjo más allá de los 100 meses de seguimiento.....	148
Figura 51. Pacientes que tras la cirugía inicial requirieron reintervención, radiocirugía o ambas, y momento del seguimiento en que recibieron estos tratamientos.	148
Figura 52. A: Correlación volumen-dimensión tumoral. B: Probabilidad de resección completa según el volumen tumoral (ml). C: Probabilidad de resección completa según el diámetro máximo (mm). ..	151
Figura 53. Relación entre de grado de Knosp y el diámetro máximo (mm), y el grado de Knosp y el volumen tumoral (ml). Esta correlación explica que ninguno de los dos factores tenga una incidencia relevante sobre el grado de resección quirúrgica en comparación con el grado de Knosp.....	152
Figura 54: Las complicaciones hormonales postoperatorias fueron mayores en la segunda mitad de la cohorte, probablemente en relación a mayor agresividad quirúrgica y grado de resección. La tasa de reintervención fue más alta en los primeros 33 pacientes. SIADH: Secreción inadecuada de hormona antidiurética. DI: Diabetes insípida.	154
Figura 55: A: Correlación entre el grado de resección y el orden cronológico de la cirugía ($\rho=0,253$, $p=0,011$), B: Box-plot mostrando las medianas, primer y tercer cuartil del grado de resección de los tres grupos, $p=0,019$. C: El porcentaje de resección completa en los tres grupos, $p=0,017$. D: Box-plot para el volumen residual en cm^3 , $p=0,016$. Los puntos de las figuras B y D representan los valores más extremos de la distribución (valores atípicos). CI: Intervalo de confianza.....	155
Figura 56. Publicaciones existentes que incluyen adenomas hipofisarios no funcionantes operados por vía endoscópica endonasal para los cuales se puedan obtener al menos el dato del porcentaje de casos de RC. Algunos de ellos indicaban cuántos adenomas tenían un grado alto de Knosp (3,4) y muy pocos habían realizado la medición del volumen tumoral con un método preciso. Solamente el TRANSSPHER cumplía los requisitos considerados fundamentales y además tenía como objetivo descubrir factores predictivos de RC o que influyan en el GR.....	165
Figura 57. A. Macroadenoma con expansión supraselar y compresión de la vía óptica. B. No podemos localizar el tallo hipofisario ni la glándula, debido al gran volumen tumoral. C. Señal predominantemente hiperintensa en T2, con zonas microquísticas. D. Imagen postoperatoria. Flecha: grasa intraselar utilizada en la reconstrucción. *: Reepitelización del suelo selar tras colocar un colgajo pediculado nasosoeptal, con engrosamiento mucoso. E. RM con gadolinio postoperatoria. No se observan restos tumorales. F. Coronal T1 postoperatorio. Se observa el tallo hipofisario centrado tras la exéresis del adenoma.....	170
Figura 58. A. Imagen axial donde vemos la anómala posición medial de la ACI derecha y el reducido espacio intercarotídeo. B. Seno esfenoidal desfavorable con múltiples tabiques verticales y horizontales. C. Desplazamiento del tallo hipofisario con falsa imagen de engrosamiento del mismo, debida que está comprimido en sentido superior más que en sentido lateral. D. Imagen postoperatoria. *: grasa intraselar. E. Persiste desplazamiento del tallo tras la cirugía, aunque mucho más visible. Es un ejemplo de dudoso resto que nosotros consideramos como tumor residual.	179
Figura 59. Capacidad de predicción de la escala TRANSSPHER aplicada a nuestra serie, comparando los resultados de su aplicación a la serie del trabajo TRANSSPHER.	193

Figura 60. Capacidad de predicción de la escala TRANSSPHER modificada aplicada a esta serie, comparada a la escala TRANSSPHER original.	194
Figura 61. Comparativa entre las escalas TRANSSPHER y TRANSSPHER modificada en su aplicación a la presente serie. Las curvas ROC mostraron una superior capacidad predictiva para la escala modificada. TRANSS: escala TRANSSPHER. TRANSS-mod: escala TRANSSPHER modificada.	195
Figura 62. Mujer de 43 años que tras la cirugía presentaba cefalea intensa sin otra sintomatología, por lo que se realizó TAC craneal donde se observaba relleno de la cavidad del adenoma por componente hemático, que se resolvió con tratamiento conservador a los dos meses. En la RM a los tres meses se observa un pequeño resto de adenoma.	200
Figura 63. Resección incompleta en uno de los primeros pacientes intervenidos, lo que obligó a una segunda cirugía precoz. Imagen izquierda: preoperatoria. Imagen derecha: postcirugía.	202

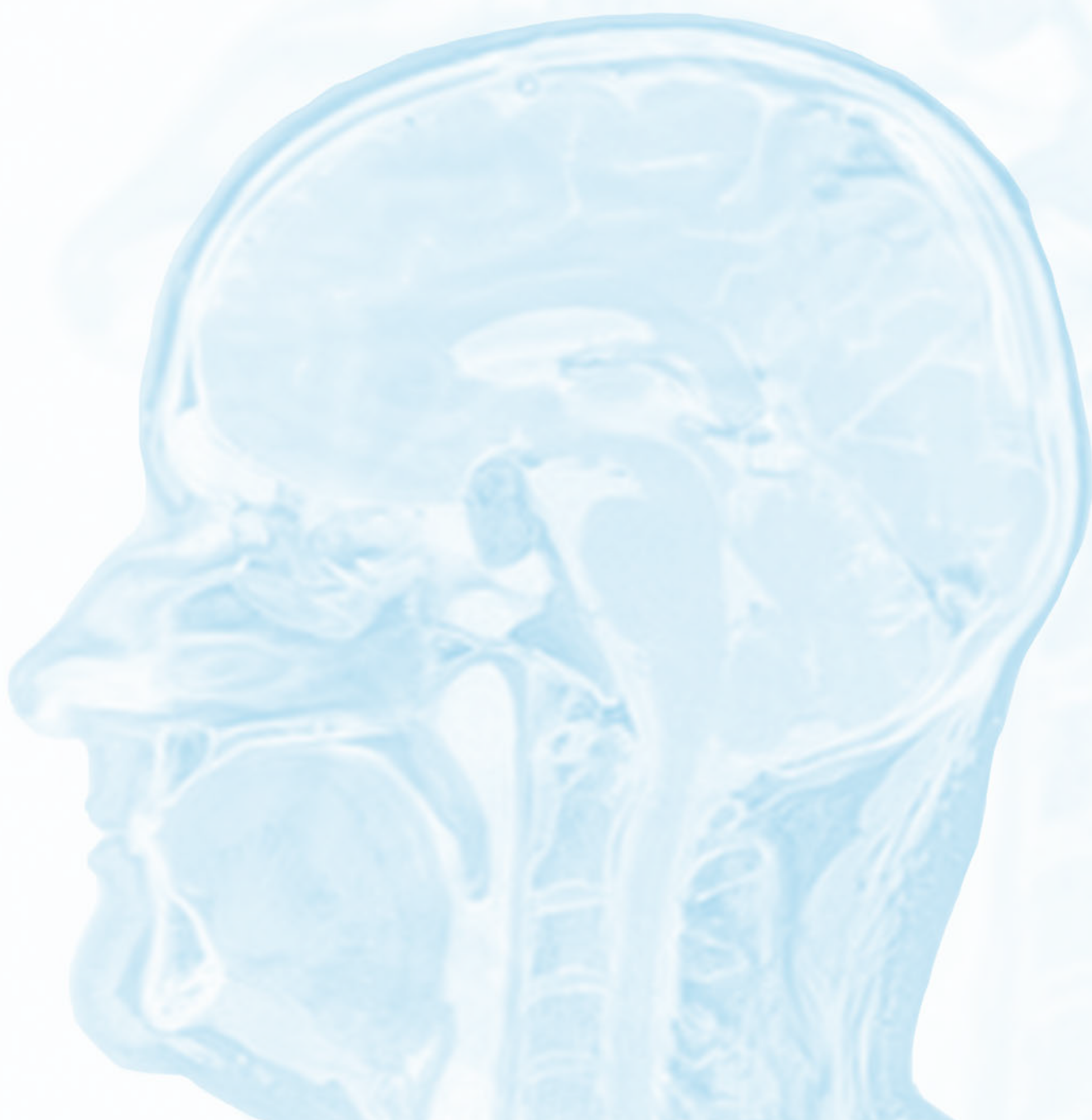
3. ICONOGRAFÍA: TABLAS

Tabla 1. Clasificación con características clínicas y patológicas de los adenomas hipofisarios	47
Tabla 2. Cambios en la terminología aplicable a los adenomas hipofisarios entre las clasificaciones de la OMS de 2004 y 2017.	48
Tabla 3. Variaciones histológicas de los adenomas hipofisarios en la clasificación de la OMS 2017 . . .	51
Tabla 4. Prevalencia y demografía de los AHNF sintomáticos.	56
Tabla 5. Sintomatología más frecuente de los AHNF	59
Tabla 6. Sintomatología relacionada con la alteración en la producción hormonal que podemos encontrar asociada a los AHNF.	63
Tabla 7. Pruebas para el estudio de la función hormonal hipofisaria ante el hallazgo de una lesión selar .	65
Tabla 8. Modalidades de radioterapia más empleadas en el tratamiento de los AHNF.	77
Tabla 9. Resumen de las cinco mayores series de pacientes con AHNF que recibieron radiocirugía. . .	78
Tabla 10. Datos comparativos de microcirugía y endoscopia en una serie de 2019 donde se incluían sólo a los cirujanos más expertos en ambas técnicas.	86
Tabla 11. Principales diferencias entre el abordaje transesfenoidal con microscopio y con endoscopia.	88
Tabla 12. Graduación de la intensidad de la fuga de LCR intraoperatoriamente	96
Tabla 13. Pasos quirúrgicos en la reparación de la base craneal tras una cirugía en la que ha existido fístula de LCR intraoperatoria	96
Tabla 14. Comparativa de las complicaciones más frecuentes en distintas series publicadas tanto de microcirugía como de cirugía endoscópica.	99
Tabla 15. Antecedentes personales y clínica de presentación.	132
Tabla 16. Situación hormonal en el preoperatorio, y a los 2 y 12 meses tras la cirugía, y evolución hormonal entre el preoperatorio y a los 12 meses en cuanto a la aparición de nuevos déficits/curación de los déficits previos.	133
Tabla 17. Estado de la situación de tallo hipofisario y glándula antes y después de la cirugía. En la evolución postoperatoria se muestra si se han producido cambios tras la intervención.	134
Tabla 18. Correlación entre el cambio del estado hormonal tras la cirugía y la disposición del tallo hipofisario y glándula en las imágenes preoperatorias.	135


Tabla 19. Situación neurooftalmológica de los pacientes antes de la cirugía, y al mes y 6 meses después de la intervención y evolución del defecto campimétrico en términos de mejoría o empeoramiento. .	136
Tabla 20. Volúmenes tumorales pre y postquirúrgicos, grado de resección, diámetro tumoral máximo, cintura tumoral y distancia intercarotídea.	139
Tabla 21. Muestreo detallado de la correlación entre el grado de Knosp pre y postoperatorio, en número de casos.	142
Tabla 22. Grado de resección dependiendo del grado de Knosp.	142
Tabla 23. Datos preoperatorios y de resección quirúrgica. El análisis estadístico se realizó entre el grupo de mucosa libre y el de colgajo pediculado.	144
Tabla 24. Aspectos intraoperatorios relacionados con la extensión del abordaje y las técnicas de reconstrucción utilizadas. El análisis estadístico se realizó entre los grupos del colgajo libre y el colgajo pediculado.	145
Tabla 25. Complicaciones postoperatorias.	146
Tabla 26. Análisis bivalente de aspectos preoperatorios y características del tumor.	149
Tabla 27. Análisis de las variables que resultaron significativas en el estudio bivalente, mediante regresión logística multivariante.	150
Tabla 28. Complicaciones postoperatorias y resección tumoral en los tres grupos durante la curva de aprendizaje.	155
Tabla 29. Características preoperatorias demográficas y clínicas de los pacientes de los tres grupos. .	156
Tabla 30. Características radiológicas preoperatorias.	156
Tabla 31. Trabajos sobre AHNF intervenidos por vía endoscópica endonasal que muestran datos de resección (% de RC).	159
Tabla 32. Revisión de la literatura respecto a la predicción de la consistencia de los adenomas hipofisarios con RM potenciada en T2.	182
Tabla 33. Publicaciones que recogen las tasas de RC para AHNF tratados con abordaje endoscópico en los cuales se puede extraer la proporción de pacientes para cada grupo del grado de Knosp.	184
Tabla 34. Tasas de resección completa de AHNF intervenidos por vía endoscópica endonasal, ordenados cronológicamente.	187
Tabla 35. Escala modificada TRANSPHER, y TRANSPHER original.	192
Tabla 36. Complicaciones recogidas en las series quirúrgicas endoscópicas de AHNF más importantes.	195

CAPÍTULO IX

ANEXOS



ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO

 <p>Hospital Universitario La Paz Comunidad de Madrid</p> <p>Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID ☎ 91 727 70 00</p>	<p align="center">ETIQUETA (EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)</p> <p>NOMBRE:</p> <p>PROCEDENCIA (CAMA): NHC :</p> <p>FECHA : / / GÉNERO :</p>
<p align="center">CONSENTIMIENTO INFORMADO IDENTIFICACIÓN: G-NRC- 045</p>	<p align="center">SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA</p>
<p align="center">CIRUGIA TRANSESFENOIDAL ENDOSCÓPICA</p>	
<p align="center">¿QUÉ LE VAMOS A HACER?</p>	
<p>1. Descripción del procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • En qué consiste: en el abordaje de una glándula llamada hipófisis que está situada en el centro de la base del cráneo. Entre el globo ocular y el conducto auditivo. • Cómo se realiza: bajo anestesia general, la cirugía se realiza en tres fases, a través de ambos conductos nasales: Acceso: se procede a crear la vía de entrada eliminando o recolocando las estructuras del interior de la nariz, para permitir una visión correcta durante la extirpación del tumor. Durante esta fase se prepara, en los tumores de gran tamaño la creación de un colgajo de mucosa que se extrae del tabique nasal derecho, que posteriormente se recoloca y fija con un balón hinchado en la nariz durante 2-7 días. En ocasiones se coloca un drenaje en la zona lumbar para la extracción controlada de líquido cefalorraquídeo y asegurar el proceso de cicatrización. En casos complejos esta etapa puede realizarse en otro tiempo quirúrgico. Resección tumoral se procede al la extirpación tumoral, obtención de muestras para análisis anatomopatológico, descompresión de estructuras vecinas y comprobación de restos tumorales. Reconstrucción mediante el cierre de distintas capas de tejidos para aislar la zona de resección de la cavidad nasal. En ocasiones para un cierre más hermético se obtiene grasa abdominal de alrededor del ombligo. <p>Durante cada una de estas fases se realiza un trabajo conjunto entre otorrinolaringólogos y neurocirujanos. Después de la intervención se requiere vigilancia postoperatoria en Reanimación o UCI de al menos 24 horas pasadas las cuales el enfermo regresa a su habitación en planta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuánto dura: Alrededor de 2 a 6 horas dependiendo de las características del tumor. <p>2. Qué objetivos persigue: obtener un diagnóstico histológico correcto. Descomprimir las estructuras vecinas, nervios ópticos, glándula hipofisaria, etc. Conseguir la normalización de la función hormonal.</p>	
<p align="center">¿QUÉ RIESGOS TIENE?</p>	
<p>1. Riesgos generales:</p> <p>Dependen del tipo, tamaño y grado de infiltración de las estructuras vecinas .</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Complicaciones nasofaciales y del seno esfenoidal en el 1 al 14% <ul style="list-style-type: none"> - Fractura de la lámina cribosa (hueso que está dentro del cráneo) Complicación excepcional - Sinusitis (infección de los senos, cavidades que tenemos dentro de los huesos de la cara) - Perforación naso-septal, deformación nasal, epistaxis (hemorragia nasal) 2. Complicaciones intracraneales en el 0,5 al 2 %. Lesión hipotalámica (fiebre, coma), hemorragia intracraneal y Meningitis 3. Salida de líquido cefalorraquídeo, y posible infección (meningitis) en un 3,4%. 4. Complicaciones visuales: Lesión nervio óptico o del quiasma óptico con ceguera o disminución de la agudeza visual (menos del 1%) 5. Complicaciones endocrinológicas: Hipopituitarismo (disminución de la función de la glándula pituitaria) y diabetes insípida (exceso de orina, sed que obliga a beber frecuentemente) 6. Complicaciones por lesión del seno cavernoso en el 0,5 al 1% con afectación de nervios motores oculares (que se encargan de la movilidad de los ojos provocando estrabismo, visión doble) afectación trigeminal (dolor facial (de la cara), pérdida sensibilidad facial, anestesia corneal) 7. Complicaciones por lesión de la arteria carótida (grave) en el 0,3 al 1% 8. Mortalidad en el 0,1 al 1,5 % <p>2. Riesgos personalizados:</p> <p>Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones</p>	

06.00

3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:

En algunos casos la curación. En otras ocasiones: 1. Llegar al diagnóstico del tipo de tumor. 2. Reducir su tamaño aliviando los síntomas de compresión de los nervios adyacentes para intentar una mejoría clínica o detener su empeoramiento. 3. Preparar el área para tratamientos posteriores haciéndolos más efectivos (radioterapia y tratamiento hormonal).

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?

1. La radiocirugía que tiene un efecto más lento en el tiempo y no es aplicable sin un diagnóstico.
2. El tratamiento hormonal para frenar la secreción excesiva de una hormona. No es aplicable en muchos casos y en lesiones grandes no alivia los síntomas derivados de la compresión de estructuras vecinas.

¿NOS AUTORIZA?

Por este documento solicitamos su autorización para realizarle la intervención, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato será respetado.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.

Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del área 5 Atención especializada con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área.

1. Relativo al paciente:

D./D.^a con D.N.I.
He sido informado/a suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI ☐ NO ☐ para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención; parte del material se guardará en un banco de tejidos para fines docentes y científicos, tratándose las muestras de forma confidencial y anónima, según dispone la legislación vigente.

Firma del paciente

Fecha:/...../.....

2. Relativo al médico (cirujano) que indica:

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza de la intervención que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha:/...../.....

3. Relativo al médico (cirujano) que realiza:

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza de la intervención que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha:/...../.....

Neurocirujano

Otorrinolaringólogo

4. Relativo a los familiares y tutores:

El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.

D./D.^a con D.N.I. y en calidad de he sido informado/a suficientemente de la intervención que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha:/...../.....

06.00

ANEXO II. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS DE TRABAJO DE TUMORES SELARES

1. NHC: hipofisaria: 7 // poliuria: 8 // cefalea: 9
2. EDAD: // disminución conciencia: 10)
3. SEXO (0: MUJER// 1: VARÓN): 5. COMORBILIDADES:
4. CLINICA PREOPERATORIA: 6. FECHA DE CIRUGÍA:
(NO: 0// amenorrea-galactorrea:1 // 7. CIRUJANO (Z: 1 //PL: 2 // Otros: 3):
perdida libido:2 //clínica Cushing:3 8. ORL (P:1 // A: 2 //DeA:3):
//acromegalia:4 //hipertiroidismo:5// 9. Tiempo de hospitalización (en días):
hipotiroidismo:6 //apoplejía
10. HISTOLOGÍA: (0:NO / 1: SI)
 - a. Diagnóstico AP:
 - b. Funcionante:
 - c. No funcionante:
 - d. P53:
 - e. Ki67:
 - f. IHQ realizada: (0:NO / 1: SI)
 - i. ACTH:
 - ii. GH:
 - iii. PRL:
 - iv. FSH:
 - v. LH:
 - vi. TSH:

11. EXAMEN OFTALMOLÓGICO

PREOPERATORIO			POSTOPERATORIO (*: transitorio)		
	OD	OI		OD	OI
a. Agudeza visual			b. Agudeza visual		
c. Campo visual			d. Campo visual		
e. OCT			f. OCT		
g. Número de oculomotores lesionados			h. Número de oculomotores lesionados		
i. Lesión de V1-V2			j. Lesión de V1-V2		

12. EXAMEN ENDOCRINOLÓGICO:

- a. Diagnóstico endocrinológico clínico pre-operatorio:
- b. Diagnóstico endocrinológico clínico post-operatorio:
- c. Número de ejes dañados en el pre-operatorio:
- d. Número de ejes dañados en el post-operatorio:
- e. Examen por ejes:
(VA: V absoluto//VR: V relativo {BAJO:0 // NORMAL:1// ALTO:2})

PREOPERATORIO			POSTOPERATORIO (a los 120 días)		
	V. R.	V.A.		V. R.	V.A.
i. FSH/LH			ii. FSH/LH		
iii. TSH			iv. TSH		
v. ACTH			vi. ACTH		
vii. PRL			viii. PRL		
ix. IGF-1 (Som-C)			x. IGF-1 (Som-C)		
xi. D insípida (0:NO// 1:SI)			xii. D insípida (0:NO// 1:SI)		
xiii. Testosterona			xiv. Testosterona		

13. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

- a. Impresión de resección completa: (0:NO// 1:SI):
- b. Cierre con grasa: (0:NO// 1:SI):

- c. Cierre con flap: (0:No pediculado// 1:Pediculado):
- d. Cierre con sellante duraseal o tissucol: (0:NO// 1:SI):
- e. Cierre con parche sintético dural: (0:NO// 1:SI):
- f. Salida de LCR intraop: (0: NO//1:SI):
- g. Uso de Eco Doppler: (0:NO// 1:SI):

14. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

- a. Hemorragia nasal postoperatoria (0:NO// 1:SI):
- b. Fístula de LCR (0:NO// 1:SI):
- c. Meningitis postoperatoria (0:NO// 1:SI):
- d. TC postoperatorio: sangrado del lecho (0:NO// 1:SI):
- e. Días de hospitalización en unidad de críticos:
- f. Endocrinológicas:
- g. Exitus (0:NO//1:SI):

15. PARÁMETROS RADIOLÓGICOS PRIMER OBSERVADOR : (Utilizando RM cor-C+ 2mm)

- a. Grado Hardy:
- b. Grado Knosp preop:
- c. Grado Knosp postop:
- d. Invasión supraselar (0:NO// 1:SI):
- e. Invasión seno cavernoso (0:NO// 1:SI):
- f. Volumen pre-operatorio (ml³):
- g. Volumen post-operatorio (ml³):
- h. Hemorragia intratumoral (0:NO//1:SI):
- i. Tallo hipof preoperatorio (0: centrado//1:desviado//2:no visualizable//3: engrosado):
- j. Tallo hipof postoperatorio (0: centrado//1:desviado//2:no visualizable //3: engrosado):
- k. Hipófisis preop (0: centrada//1:lateralizada//2:no visualizable):
- l. Hipófisis postop (0: centrada//1:lateralizada//2:no visualizable):
- m. Esfenoides favorable en el TC (0:NO// 1:SI):

16. PARÁMETROS RADIOLÓGICOS SEGUNDO OBSERVADOR : (Utilizando RM cor-C+ 2mm)

- a. Grado Hardy:.....
- b. Grado Knosp preop:
- c. Grado Knosp postop:
- d. Invasión supraselar (0:NO// 1:SI):
- e. Invasión carotídea (0:NO// 1:SI):.....
- f. Volumen pre-operatorio (ml³):
- g. Volumen post-operatorio (ml³):
- h. Tallo hipof preoperatorio (0: centrado//1:desviado//2:no visualizable//3: engrosado):
- i. Tallo hipof postoperatorio (0: centrado//1:desviado//2:no visualizable //3: engrosado):
- j. Hipófisis preop (0: centrada//1:lateralizada//2:no visualizable):
- k. Hipófisis postop (0: centrada//1:lateralizada//2:no visualizable):
- l. Esfenoides favorable en el TC (0:NO// 1:SI):

17. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Tiempo (meses)

- a. Recidiva hormonal (0:NO// 1:SI):.....
- b. Empeoramiento oculomotores (0:NO// 1:SI):.....
- c. Empeoramiento campo visual (0:NO// 1:SI):.....
- d. Recidiva/crecimiento radiológico (0:NO// 1:SI):.....

NHC: <input type="text"/>		Endoscopia de Hipófisis																																																											
F. Cirugía <input type="text"/> F. Nacim. <input type="text"/> Sexo <input type="text"/>		Cirugía Neurocirujano <input type="text"/> ORL <input type="text"/> Estancia <input type="text"/> as <input type="checkbox"/> Impresión GTR <input type="checkbox"/> Expandido Sagital <input type="checkbox"/> Expandido Coronal <input type="checkbox"/> Grasa Flap <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Sellante <input type="checkbox"/> Dura sintética <input type="checkbox"/> Fístula intra <input type="checkbox"/> Eco Doppler		Complicaciones <input type="checkbox"/> Epistaxis <input type="checkbox"/> Fístula <input type="checkbox"/> Drenaje lumbar <input type="checkbox"/> Reparación fístula <input type="checkbox"/> Hematoma <input type="checkbox"/> Meningitis Endocrino <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Cefalea mod-severa <input type="checkbox"/> Exitus Días en UCI <input type="text"/> Otras <input type="text"/>		Analíticas <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pre</th> <th>PostInm</th> <th>Post 6m</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>FSH</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>LH</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>TSH</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>T4 libre</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>ACTH</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Cortisol 9AM</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Cortisol Orina24h</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>PRL</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>IGF-1</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>GH</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Testosterona</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>DI</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> </tbody> </table>					Pre	PostInm	Post 6m	FSH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	LH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TSH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	T4 libre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ACTH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cortisol 9AM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cortisol Orina24h	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PRL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IGF-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	GH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Testosterona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pre	PostInm	Post 6m																																																										
FSH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
LH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
TSH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
T4 libre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
ACTH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
Cortisol 9AM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
Cortisol Orina24h	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
PRL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
IGF-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
GH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
Testosterona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
DI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
Clinica <input type="checkbox"/> Apoplejia <input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Alopecia <input type="checkbox"/> Sofocos <input type="checkbox"/> Bajo nivel conciencia <input type="checkbox"/> Amenorrea-galactorrea <input type="checkbox"/> Cushing <input type="checkbox"/> Acromegalia AltTiroidea <input type="text"/> Otra Clínica: <input type="text"/>		Radiología Meses IQ-RM <input type="text"/> Knosp pre IQ <input type="text"/> Knosp post-IQ <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Supraselar <input type="checkbox"/> Clivus <input type="checkbox"/> III Ventrículo <input type="checkbox"/> Sangre intratumor <input type="checkbox"/> Quístico Volumen pre <input type="text"/> ml Volumen post <input type="text"/> ml Tallo pre <input type="text"/> Tallo post <input type="text"/> Hipófisis pre <input type="text"/> Hipófisis post <input type="text"/> Esfenoides <input type="text"/>		Anatomía Patológica <input type="checkbox"/> Adenoma Tipicidad <input type="text"/> P53 <input type="text"/> % Ki67 <input type="text"/> % <input type="checkbox"/> ACTH <input type="checkbox"/> LH <input type="checkbox"/> GH <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/> PRL <input type="checkbox"/> alfa-Su <input type="checkbox"/> FSH <input type="checkbox"/> Cromog A		Seguimiento Curación BQ: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Recidiva Rx <input type="checkbox"/> Radiocirugía <input type="checkbox"/> Reintervención																																																							
CV: <input type="text"/>		Prequirúrgico		Postquirúrgico inmediato		Postquirúrgico 6 meses																																																							
		Ojo Derecho	Ojo Izquierdo	Ojo Derecho	Ojo Izquierdo	Ojo Derecho	Ojo Izquierdo																																																						
Agudeza visual		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																																						
Agudeza visual (%)		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																																						
OCT Atrofia (<80µm)		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																																						
Lesión III		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																																						
Lesión IV		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																																						
Lesión VI		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																																						
Lesión V1		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																																						
Lesión V2		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																																						

ANEXO III. NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA

Clinical Assessment evidence-based classification³²⁹

Niveles de evidencia científica	Interpretación
I	Evidencia a partir de ensayos clínicos con asignación aleatoria
II	Evidencia a partir de: Ensayos clínicos con asignación aleatoria Estudios de cohortes Estudios de casos y controles Evidencia a partir de comparaciones en el tiempo o entre sitios
III	Opinión de expertos Series de casos Informes de comités de expertos

ANEXO IV. DATOS RADIOLÓGICOS COMPLETOS

n	Vol pre	Vol post	GR	Ø máx	Cintura	Dist intercar	Knosp Pre	Knosp Post
1	12,20	4,50	63,11	31	1,20	20	3	3
2	4,90	0,97	80,20	24	1,20	19	3	2
3	16,20	0,80	95,44	40	1,00	18	3	2
4	2,90	0,00	100,00	19	1,00	18	1	0
5	4,20	0,00	100,00	20	1,00	18	2	0
6	12,20	0,60	95,84	28	1,10	17	3	2
7	3,69	0,98	73,44	29	1,00	19	2	1
8	3,90	0,60	84,62	26	1,00	18	3	2
9	13,50	0,00	100,00	34	1,00	20	2	0
10	58,00	6,50	88,79	38	1,00	19	4	4
11	5,00	0,10	98,00	32	1,00	19	2	1
12	4,75	0,00	100,00	28	1,00	18	2	0
13	8,78	1,60	81,78	31	1,00	18	4	4
14	10,92	0,00	100,00	52	1,00	17	3	2
15	5,28	0,00	100,00	21	1,10	20	1	0
16	8,10	0,00	100,00	28	1,00	18	1	0
17	1,80	0,00	100,00	17	1,00	14	2	0
18	11,30	1,18	89,56	46	1,20	17	4	3
19	0,70	0,10	85,71	13	1,00	21	1	0
20	15,39	6,90	55,17	41	1,10	18	4	4
21	7,20	0,50	92,50	29	1,00	17	3	1
22	4,10	0,20	95,12	22	1,00	19	3	1
23	4,80	0,70	85,42	30	1,26	16	3	1
24	4,50	1,20	73,33	26	1,10	17	2	1
25	11,08	1,14	89,71	28	1,00	18	4	3
26	7,60	4,10	46,05	31	1,10	17	4	4
27	3,11	0,00	100,00	21	1,00	19	1	0
28	6,60	3,50	46,97	23	1,30	18	1	1
29	45,00	0,50	98,89	67	1,00	24	3	0
30	4,00	0,00	100,00	23	1,00	19	1	0
31	19,30	0,80	95,85	32	1,40	19	3	1
32	22,40	3,40	84,82	42	1,30	20	2	1
33	5,05	1,10	78,22	29	1,00	17	3	1
34	3,50	0,80	77,14	21	1,10	20	1	0
35	5,20	0,00	100,00	23	1,20	18	1	0
36	1,02	0,00	100,00	13	1,00	14	1	0
37	18,40	5,02	72,72	36	1,00	27	4	4

n	Vol pre	Vol post	GR	Ø máx	Cintura	Dist intercar	Knosp Pre	Knosp Post
	3,08	0,00	100,00	20	1,00	19	2	0
39	15,70	0,46	97,07	31	1,20	23	3	1
	10,37	0,17	98,36	28	1,10	20	3	0
41	2,45	0,00	100,00	17	1,00	18	1	0
	4,04	0,00	100,00	23	1,00	20	1	0
43	0,90	0,00	100,00	12	1,00	10	0	0
	5,16	0,00	100,00	24	1,46	15	3	0
45	2,98	0,10	96,64	20	1,00	18	4	3
	3,95	0,00	100,00	21	1,10	18	2	0
47	11,40	0,20	98,25	25	1,00	9	4	4
	2,90	0,80	72,41	18	1,00	19	2	0
49	8,60	0,50	93,42	32	1,10	18	3	0
	9,40	2,50	73,40	25	1,00	25	4	4
51	14,60	2,70	81,51	31	1,00	18	3	2
	11,50	3,60	68,70	38	1,00	17	4	4
53	12,70	0,00	100,00	31	1,30	22	2	0
	10,90	2,10	80,73	28	1,00	20	2	1
55	3,10	0,00	100,00	18	1,00	15	2	0
	5,30	0,00	100,00	24	1,20	16	1	0
57	25,70	1,20	95,94	44	1,00	20	4	4
	3,50	0,30	91,43	21	1,00	19	4	4
59	6,30	0,00	100,00	24	1,00	24	2	0
	4,30	0,00	100,00	23	1,00	14	3	0
61	2,74	0,00	100,00	18	1,00	18	2	0
	9,90	1,80	81,82	34	1,10	12	4	2
63	11,90	0,00	100,00	33	1,10	21	2	0
	7,10	0,00	100,00	31	1,10	17	2	0
65	2,10	0,20	90,48	15	1,00	18	2	2
	1,70	0,00	100,00	19	1,30	17	1	0
67	0,50	0,00	100,00	7	1,00	16	1	0
	4,80	0,36	92,50	27	1,20	16	3	1
69	2,70	0,00	100,00	23	1,10	20	1	0
	10,20	0,00	100,00	36	1,10	21	1	0
71	9,90	0,00	100,00	37	1,90	17	2	0
	8,50	1,10	87,06	31	1,10	21	4	4
73	1,44	0,00	100,00	17	1,00	19	1	0
	16,50	2,10	87,27	36	1,20	22	4	4
75	10,20	0,00	100,00	25	1,10	20	2	0
	2,40	0,00	100,00	20	1,00	18	1	0
77	12,40	0,00	100,00	27	1,00	18	3	2
	6,53	0,00	100,00	24	1,10	18	2	0

n	Vol pre	Vol post	GR	Ø máx	Cintura	Dist intercar	Knosp Pre	Knosp Post
79	34,70	0,00	100,00	45	1,10	33	2	0
80	4,26	1,08	74,65	20	1,00	13	2	1
81	23,40	0,80	96,58	41	1,00	18	4	0
82	6,30	1,00	84,13	27	1,00	12	4	4
83	4,10	0,00	100,00	20	1,10	19	3	0
84	3,70	0,00	100,00	21	1,00	17	1	0
85	12,10	1,80	85,12	44	1,00	19	3	1
86	2,50	0,00	100,00	24	1,10	8	2	0
87	17,70	0,20	98,87	38	1,00	19	4	1
88	7,20	0,00	100,00	30	1,20	17	2	0
89	6,60	1,10	83,33	29	1,23	13	4	2
90	9,00	0,00	100,00	31	1,00	12	2	0
91	3,00	0,00	100,00	20	1,10	19	1	0
92	2,82	0,73	74,11	21	1,10	19	4	4
93	2,80	0,00	100,00	19	1,00	15	2	0
94	1,90	0,10	95,12	14	1,00	15	2	0
95	1,50	0,00	100,00	14	1,00	14	2	0
96	2,00	0,00	100,00	18	1,00	18	1	0
97	12,36	3,21	74,03	33	1,00	18	4	4
98	5,90	0,00	100,00	28	1,10	21	1	0
99	9,24	0,00	100,00	30	1,00	13	2	0
100	7,90	0,00	100,00	31	1,42	19	3	0

Vol pre: volumen preoperatorio (cm³). Vol post: volumen postoperatorio (cm³). GR: grado de resección (%). Ø máx: diámetro máximo (mm). Dist intercar: distancia intercarotídea (mm). Knosp pre: grado de Knosp preoperatorio. Knosp post: grado de Knosp postoperatorio.

ANEXO V. PUBLICACIONES SURGIDAS A PARTIR DE ESTA TESIS

Pérez López C, Palpán AJ, Saez Alegre M, Zamarrón A, Alfonso C, Álvarez Escolá C, Isla A. Volumetric study of nonfunctioning pituitary adenomas: predictors of gross total resection. *World Neurosurgery*. 2020 Dec 10:S1878-8750(20)32584-5. doi: 10.1016/j.wneu.2020.12.020. Article in press. PMID: 33309892.

Pérez López C, Palpán AJ, Abenza Abildúa MJ, Zamarrón A, Alfonso C, Álvarez Escolá C, Lecumberri B, Isla A. [Non-functioning pituitary adenomas: epidemiology, clinical and postoperative outcome]. *Rev Neurol*. 2020 Sep 1;71(5):163-170. doi: 10.33588/rn.7105.2020273. PMID: 32729107.

Pérez López C, Palpán AJ, Zamarrón A, Alfonso C, de Arriba A, Giner J, Isla A. Free mucosal graft for reconstruction after nonfunctioning pituitary adenoma surgery. *Asian Journal of Neurosurgery*. En prensa. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_37_20

Pérez López C, C. Álvarez Escolá, Isla A. Enfoque terapéutico de los adenomas hipofisarios no funcionantes. *Medicina Clínica*. En prensa. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.019>

Pérez López C, Zamarrón A, Isla A, Álvarez Escolá C. ¿Es práctica la actual clasificación de la OMS para adenomas hipofisarios no funcionantes? *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. En prensa.

ARTICLE IN PRESS

ORIGINAL ARTICLE

Volumetric Study of Nonfunctioning Pituitary Adenomas: Predictors of Gross Total Resection

Carlos Pérez López¹, Alexis J. Palán¹, Miguel Saez Alegre¹, Álvaro Zamarrón¹, Carolina Alfonso², Cristina Álvarez Escola³, Alberto Isla¹

OBJECTIVE: Despite the efforts made to determine the achieved resection grade after pituitary adenoma surgery, there is a high level of disagreement among all the available classifications and measurement methods used. Our objective is to identify the factors that preoperatively could predict a gross total resection (GTR) of a clinically nonfunctioning pituitary adenoma through an endoscopic endonasal approach.

METHODS: Across 100 surgeries, we analyzed epidemiologic and clinical data, radiologic relevant data, extent of resection (EOR), and postoperative outcomes. The EOR was measured objectively through an accurate volumetric analysis.

RESULTS: The median presurgical volume was 8.58 cm³ (range, 0.5–58 cm³), the median maximum diameter was 27.3 mm (range, 7–67 mm), and the Knosp grade was 0 in 1 patient, 1 in 23%, 2 in 31%, 3 in 23% and 4 in 22% of patients. In the multivariate logistic regression analysis, we found 3 factors that significantly predicted the chances of a successful GTR: previous sellar surgery, Knosp grade, and tumor signal in the T2-weighted magnetic resonance imaging scan. Another 10 radiologic variables were analyzed and had no effect on the EOR.

CONCLUSIONS: Knosp grade ($P < 0.001$; odds ratio [OR], 25.65; 95% confidence interval, 7.19–91.52) is the most predictive factor for performing a GTR of nonfunctioning pituitary adenoma. Previous pituitary surgery ($P = 0.023$;

OR, 5.81) and an isointense T2-weighted signal ($P = 0.034$; OR, 3.75) also negatively influenced the chances of GTR. We highlight the influence of T2-weighted signal in the chances of GTR.

INTRODUCTION

Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery (EEA) is the most commonly used approach for the treatment of nonfunctioning pituitary adenoma (NFPA), having surpassed in recent years the transsphenoidal microscopic approach.¹ There are numerous studies that seek to correlate preoperative factors with the extent of resection (EOR) of pituitary adenomas, but we have found great variability among the different series reported in terms of EOR, diagnosis, morphologic characteristics, and the preoperative data that are collected in each of them.^{2–5} This heterogeneity makes it difficult to compare these works and leads to differences in the conclusions. The common factor in all these series is the negative influence of the invasion of the cavernous sinus (usually through the Knosp grade) when trying to perform a gross total resection (GTR), but there are many studies that do not include the proportion of patients with high Knosp grades,^{6–14} which lack vital information when comparing degrees of resection among different studies. Other important points are the definition of GTR (only a few series clearly explain how it is achieved)⁴ and how presurgical and postsurgical volumes are measured^{15,16}; we believe that to accurately specify resection percentages, it is necessary to

Key words

- Adenoma
- Extent of resection
- Gross total resection
- Knosp
- Nonfunctioning
- Previous surgery
- T2 weighted

Abbreviations and Acronyms

- CI: Confidence interval
- EEA: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery
- EOR: Extent of resection
- GTR: Gross total resection
- MRI: Magnetic resonance imaging

NFPA: Nonfunctioning pituitary adenoma

OR: Odds ratio

From the Departments of ¹Neurosurgery, ²Otorhinolaryngology, and ³Endocrinology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

To whom correspondence should be addressed: Carlos Pérez-López, MD
(E-mail: cperezulp@yahoo.es)

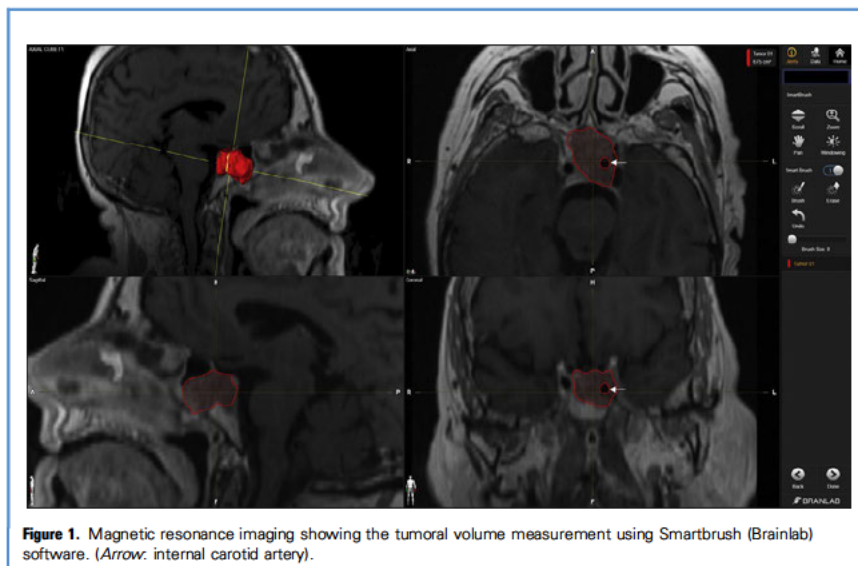
Citation: World Neurosurg (2020)

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.12.020>

Journal homepage: www.journals.elsevier.com/world-neurosurgery

Available online: www.sciencedirect.com

1878-8750/\$ - see front matter © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.



perform accurate measurements equally beyond the ellipsoid model that uses the formula $(A \times B \times C)/2$.

METHODS

Patients

We analyzed a series of 100 clinical NFPA surgeries; all patients underwent standard EEA in the same hospital. Fourteen cases were analyzed prospectively and 86 retrospectively; all patients were treated by the same surgical team, following the same indications, and using the same procedures and protocols. We obtained ethics committee approval and patient consent in all cases.

Adult patients (≥ 18 years) were included with a diagnosis of suspected clinical NFPA and who met ≥ 1 of the following criteria:

- Neurologic signs and symptoms
- Hormonal deficit
- Adenomas that contacted the optic pathway
- Adenomas in which tumor growth was observed during follow up after deciding on an expectant treatment.

Imaging Tests

All patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) including axial, coronal, and sagittal sections of 2 mm with 1.5 T

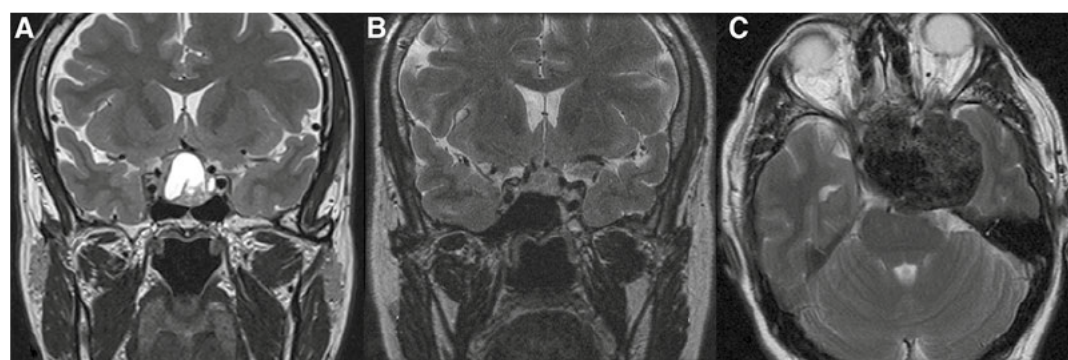


Figure 2. Magnetic resonance imaging from 3 different patients, showing the different T2 signals. (A) Hyperintense. (B) Isointense. (C) Hypointense.

ARTICLE IN PRESS

ORIGINAL ARTICLE

CARLOS PÉREZ-LÓPEZ ET AL.

VOLUMETRIC STUDY OF NFPAS

Table 1. Presurgical and Postsurgical Tumor Volumes, Extent of Resection, Maximum Tumor Diameter, Tumoral Waist, and Intercarotid Distance

Variable	Minimum	Maximum	Median	Interquartile Range
Presurgical volume (cm ³)	0.5	58	6.1	8.05
Postsurgical volume (cm ³)	0	6.9	0.1	0.99
Extent of resection (%)	46.05	100	98.88	14.84
Maximum diameter (mm)	7	67	27	10
Tumoral waist	1	1.9	1	0.1
Intercarotid distance (mm)	8	33	18	2

or 3 T machines. Data obtained preoperatively and postsurgical controls between 3 and 6 months were compared. The following measurements were obtained both times:

- Tumor volume: measured in cm³ with Brainlab Smartbrush software (Brainlab AG, Munich, Germany), except for the first 8 patients, who were measured with 3D Slicer (<https://www.slicer.org/>)¹⁷ (Figure 1). This strategy allowed a precise measurement of the percentage resected (EOR), which for analysis purposes was divided into GTR (100%), near total resection (95%), subtotal resection (70%–95%), and partial resection (<70%). We believe that only this method is reliable because measuring only the maximum dimension of the lesion or using the ellipsoid model can incur many errors: except for small adenomas, most are irregular, have expansive nodules and can encompass carotid arteries, leading to inaccurate volume estimates.
- Maximum dimension of the lesion in any of the 3 projections.
- Suprasellar expansion: when the adenoma rises above the level of the sellar diaphragm.
- Invasion of clivus: defined by the existence of infiltration below the clival recess.
- A degree of invasion of the cavernous sinus according to the Knosp classification¹⁸ in coronal MRI sections.
- Sphenoid sinus type: sellar, presellar, and conchal classic types were included. We added the flat type (<10 mm away from the

tuberculum sella to the floor of the sella)⁴ and tumors (sinus occupation by adenoma in >50%).

- Intercarotid distance: measured at the point of least distance between both internal carotid arteries at the level of the cavernous sinus.
- Tumor waist: applicable to cases of snowman signs. Using a coronal plane image, the ratio between the maximum tumor dimension above the diaphragm and the dimension at the height of the diaphragm was determined. If this characteristic image did not exist, this measurement was given the value of 1.
- Presence and percentage of bleeding and/or intratumoral cystic component of the total adenoma volume.
- T2 weighted adenoma signal, in relation to the pituitary gland if it is visible, or to the gray matter of the temporal lobe (Figure 2).
- Presence of a nodule and its growth pattern, which could be directed toward the frontal or temporal lobes, posterior fossa, or third ventricle.

Statistical Analysis

Bivariate results were expressed as counts and percentages for categorical variables and means and medians for continuous variables. Fisher exact and χ^2 tests were used for bivariate analyses

Table 2. Number of Patients With Each Knosp Grade before and After Surgery

Knosp Grade	Presurgical	Postsurgical
0	1	55
1	23	16
2	31	10
3	23	4
4	22	15

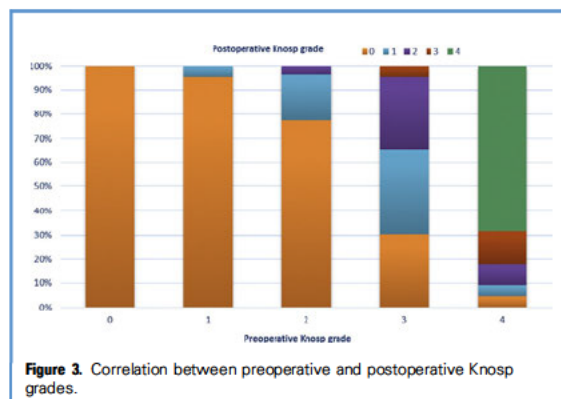


Figure 3. Correlation between preoperative and postoperative Knosp grades.

Table 3. Bivariate Analysis of Preoperative Aspects and Characteristics of the Tumor

Variable	GTR, n/Total (%)	No GTR, n/Total (%)	P
Age			0.721
≥70 years	9/17	8/17	
<70 years	40/83	43/83	
Previous pituitary surgery	4/20	16/20	0.005
Tumoral volume			0.002
<10 cm ³	41/69	28/69	
≥10 cm ³	8/31	23/31	
Maximum tumoral diameter			0.011
<30 mm	37/63	26/63	
≥30 mm	12/37	25/37	
Tumoral waist			0.613
<1.2	41/81	40/81	
≥1.2	8/19	11/19	
Intercarotid distance (mm), median ± standard deviation	17.73 ± 3.7	18.29 ± 3.11	0.819
Knosp grade			<0.001
0 2	43/55	12/55	
3 4	6/45	39/45	
Suprasellar extension	41/85	44/85	0.784
Clivus invasion	11/32	21/32	0.055
Intratumoral hemorrhage			0.188
<50%	41/88	47/88	
≥50%	8/12	4/12	
Cystic adenoma			0.007
<50%	41/92	51/92	
≥50%	8/8	0/8	
Nodular expansion	5/19	14/19	0.04
T2 signal			0.018
Hypointense	5/5	0/5	
Isointense	11/31	20/31	
Hyperintense	33/64	31/64	
Sphenoidal sinus			0.805
Sellar	35/67	32/67	
Flat	3/6	3/6	
Presellar	5/12	7/12	
Tumoral	6/15	9/15	
GTR, gross total resection			

for categorical variables, and the Wilcoxon rank sum and t tests were used for continuous variables. Receiver operating characteristic curve analysis was performed to summarize the trade off between the sensitivity and specificity of different thresholds of the maximum diameter and preoperative volume, and we chose the cutoff that offered the best percentage of correct classification. P values were reported for all analyses. Multivariate logistic regression was performed to predict GTR by using significant bivariate factors. The analysis was performed with Microsoft Excel 2019 and the statistical package Stata version 14 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA).

RESULTS

Forty five of the 100 patients included in the study were women, and 55 were men. The average age was 54.7 years (range, 18–84 years), and the median follow up was 68 months (95% confidence interval [CI], 59–80). The most frequent symptom was visual field involvement (62%), and only 7% of cases were incidentalomas.

Imaging Tests

We found suprasellar adenoma expansion in 85% of patients and invasion of the clivus in 32%. Regarding the adenoma content, a hemorrhagic component comprised <50% of the adenoma in 28% of patients and >50% in 12%, and 60% lacked a hemorrhagic component. We found that a cystic component comprised <50% of the adenoma in 22% of patients and >50% in 8%, and 70% of the adenomas studied did not have any type of cystic component. The most frequent type of sphenoid sinus was sellar (67%), followed by tumoral (15%), presellar (12%), and flat (6%). Although rare, there were no cases of conchal sphenoid sinus.

GTR was achieved in 49% of patients, near complete resection in 14%, subtotal in 32%, and partial resection in 5% of them.

Data on presurgical and postsurgical tumor volumes, maximum tumor dimension, tumor waist and intercarotid distance are shown in Table 1.

In our series, 19 patients presented with nodular tumor expansion (19%), distributed toward the temporal lobe in 7 patients, the frontal lobe in 4 patients, the intraventricular region in 4 patients, the posterior fossa in 1 patient, and in other locations or combinations of the previous locations in the remaining 3 patients. In the analysis of the T2 weighted signals, we found that 31% were predominantly isointense, 64% were hyperintense, and only 5% were hypointense.

Table 2 and Figure 3 show the correlation between the preoperative and postoperative Knosp grades, showing that a greater number of reductions in the Knosp grade occurred for the lower grades: of the 23 patients with preoperative grade 1, 22 (95.6%) became grade 0; on the other hand, of the 22 patients with preoperative grade 4, only 7 (31.8%) changed to an inferior grade after surgery.

GTR Independent Factors

After a univariate analysis of the preoperative aspects and characteristics of the tumor (Table 3), we found that the factors that

ARTICLE IN PRESS

ORIGINAL ARTICLE

CARLOS PÉREZ-LÓPEZ ET AL.

VOLUMETRIC STUDY OF NFPA

Table 4. Analysis of the Significant Variables in the Bivariate to Multivariate Logistic Regression

Variable	Not Adjusted		Adjusted		P
	OR	95% CI	OR	95% CI	
Maximum dimension ≥ 30 mm	2.96	1.27 6.95	1.04	0.28 3.87	0.953
Age	0.83	0.29 2.35	0.58	0.13 2.62	0.475
Knosp grade	23.29	7.98 68.00	25.65	7.19 91.52	<0.001
Previous pituitary surgery	5.14	1.57 16.76	5.58	1.18 26.35	0.030
T2 signal	2.23	0.93 5.35	3.69	1.10 12.40	0.034
Nodular expansion	3.33	1.10 10.11	3.65	0.69 19.02	0.125
Volume ≥ 10 cm ³	4.21	1.65 10.75	1.78	0.50 6.33	0.374
Age	0.83	0.29 2.35	0.56	0.12 2.65	0.46
Knosp grade	23.29	7.98 68.00	21.97	6.29 76.77	<0.001
Previous pituitary surgery	5.14	1.57 16.76	5.81	1.27 26.46	0.023
T2 signal	2.23	0.93 5.35	3.75	1.11 12.71	0.034
Nodular expansion	3.33	1.10 10.11	3.57	0.77 16.49	0.104

OR, odds ratio; CI, confidence interval

significantly influenced the degree of tumor resection were the volume of the adenoma, the maximum dimension of the adenoma, the Knosp grade, the presence of nodular expansion, cystic adenoma (cyst volume $>50\%$ of the adenoma), a signal in the T2 weighted images (isointensity having a negative influence), and having previously received surgery. The cystic adenoma variable was excluded because of its low statistical power despite having been very significant in the univariate analysis ($P = 0.007$).

We performed a multivariate logistic regression in 2 models: volume >10 cm³ and maximum diameter >30 mm, adjusting each for the variables age, Knosp grade, previous pituitary surgery, T2 weighted signal and nodular expansion and finding that the most important factor that influenced the EOR was the Knosp grade ($P < 0.001$) in both models, followed by previous pituitary surgery and T2 weighted signal (Table 4). Neither tumoral volume nor maximum diameter was statistically significant because of the strong correlation between each of them with the Knosp grade (Figure 3). We chose the cutoff points of 10 cm³ for volume and 30 mm for maximum diameter because in the data for our series, they were the cutoff points with greatest specificity and sensitivity combined for the prediction of GTR in the bivariate analysis.

DISCUSSION

Only 7% of surgeries are of incidentalomas (lower than usual).¹⁹ This situation is because NFPA surgery is not indicated unless it produces hormonal symptoms or deficits, contacts the optic pathway, or grows during follow up. We continue to believe that conservative management is the correct management because the growth of many adenomas is zero or minimal, and if the follow up is adequate, surgery can be performed before visual impairment can occur because changes in MRI usually precede visual clinical changes.²⁰⁻²²

Imaging Tests

It seems surprising that tumor volume and maximum dimension do not significantly influence tumor resection. The intense correlation between both variables and the Knosp grade makes it unnecessary to take them into account: the Knosp grade was more powerful (odds ratio [OR], 23.29), and the greater the volume or tumor diameter, the greater was the Knosp grade (Figure 4). Although the volume and the maximum dimension ($P = 0.011$) had a significant influence in the bivariate analysis ($P = 0.002$ and 0.011 , respectively), when analyzed with multivariate logistic regression, none had statistical significance, whereas the Knosp grade maintained a high significance ($P < 0.001$).

Another variable that we analyzed was the intercarotid distance, believing that a smaller distance could negatively influence tumor resection. Not only was this finding not observed, but the intercarotid distance was directly proportional to the tumor volume, which is logical because in most cases, the adenoma is between both internal carotid arteries and caused them to be displaced laterally by the mass effect. A larger adenoma results in space between the carotid arteries, which allows us to work better despite the larger adenoma. Therefore, it would not influence our ability to remove the lesion.

The type of sphenoid sinus, the degree of suprasellar or clival invasion, the tumor waist, the nodular expansion, or the predominant type of adenoma component did not influence the degree of resection. The existence of nodular tumor expansion was slightly significant in the bivariate analysis ($P = 0.04$) but lost significance in the multivariate analysis. This is a difference from the recent TRANSSPHER (Transsphenoidal Extent of Resection) study, although in that study, nodular expansion showed only slight statistical power, although the investigators placed great importance on its ability to predict the probability of a complete resection.^{4,19}

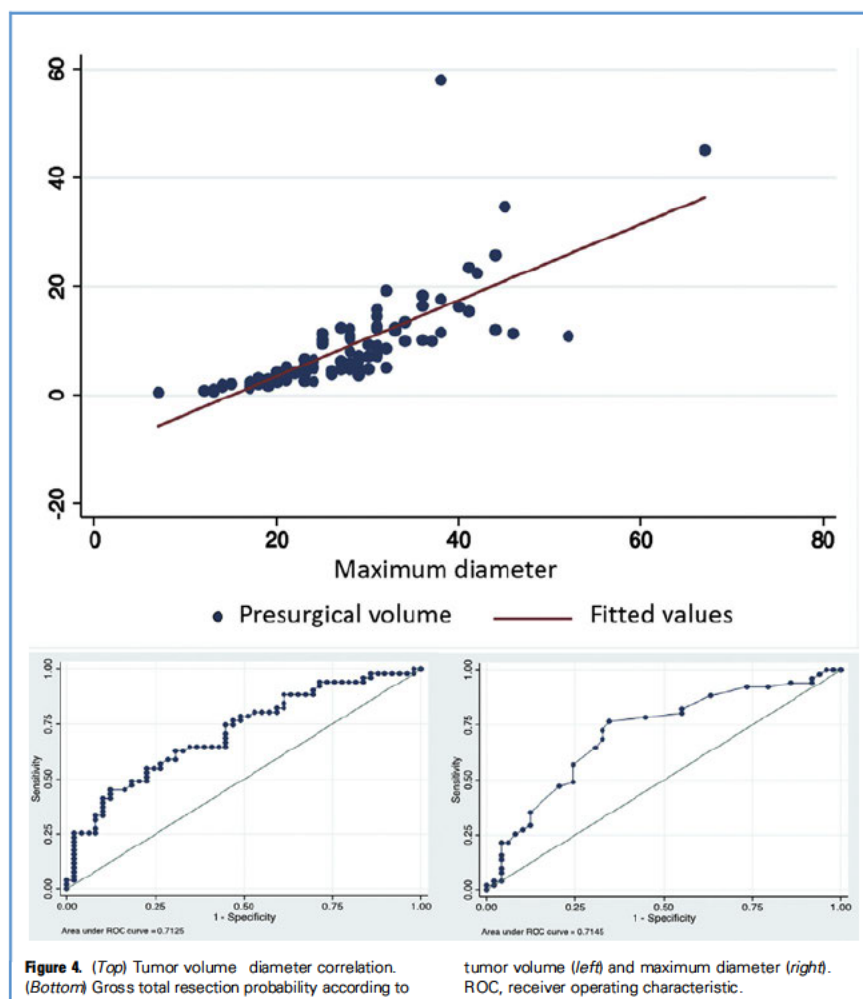


Figure 4. (Top) Tumor volume – diameter correlation. (Bottom) Gross total resection probability according to tumor volume (left) and maximum diameter (right). ROC, receiver operating characteristic.

The T2 weighted signal is correlated with granulated pattern, collagen content, degree of fibrosis, and amyloid accumulation,²³ and several studies have suggested that it is also correlated with the consistency of the adenoma, although most studies were conducted on functioning adenomas, especially producers of growth hormone.²⁴ Because the results of the literature are unclear and not conclusive,^{25–28} we decided to include this variable in the study. We found that complete resection was significantly lower in both bivariate and multivariate analyses in cases of an isointense signal. This situation may be caused by the consistency of the tumor (greater if there is isointensity), especially because predominantly cystic, hemorrhagic, or necrotic adenomas are rarely isointense, and this type of adenoma is usually easier to remove, as can be seen in our results.

EOR

Complete resection was achieved only in 49% of patients, which is at the lower range of results from existing studies,^{5,7,21,22,29,30} whereas near total resection was achieved in 63% of patients. There are several factors that explain this lower rate of GTR compared with the many reported rates:

- Forty five percent of the adenomas were Knosp grade 3 or 4. In most of the reported surgical series, information about these data is not given, which is the most limiting factor for GTR, whereas in those studies that do provide the data, such as the TRANSSPHER¹⁹ study, in which the investigators achieve GTR in 81.5% of patients, only 18.4% of adenomas are Knosp grade 3 or 4. Our results are similar to those recently reported by

ARTICLE IN PRESS

ORIGINAL ARTICLE

CARLOS PÉREZ-LÓPEZ ET AL.

VOLUMETRIC STUDY OF NFPA

Table 5. All Reported Series of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenoma who Underwent Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery including Gross Total Resection Rate

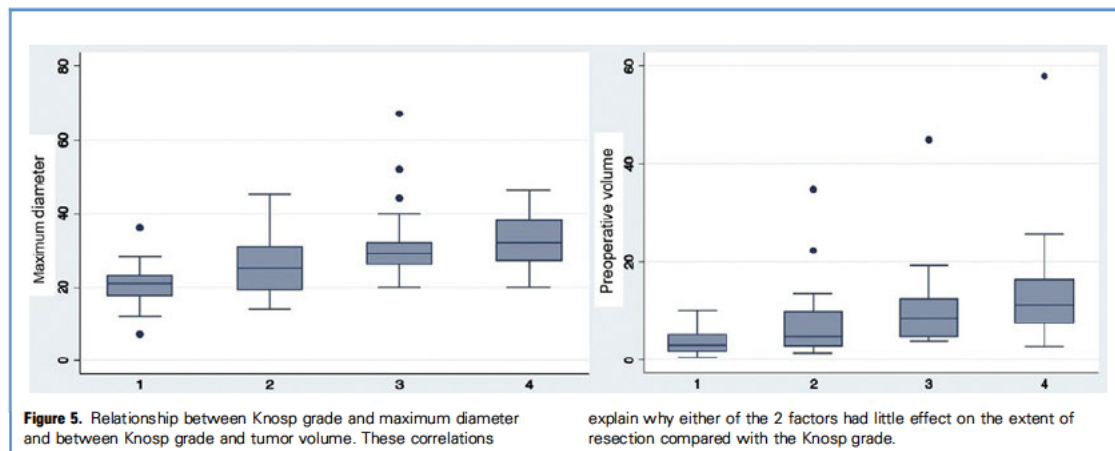
Reference	N	GTR		GTR		GTR Total, n (%)	Predictors of GTR
		Knosp 3 4 (%)	Knosp 0 2, n (%)	Knosp 3 4, n (%)			
Dehdashti et al., 2008 ³²	111	9	98/101 (97)	0/10 (0)	98/111 (88)	N/S	
Messerer et al., 2011 ³³	82	42.7	42/47 (89.3)	19/35 (54.2)	61/82 (74)	N/S	
Paluzzi et al., 2014 ⁵	359	27.9	197/235 (83.8)	44/124 (35.5)	241/359 (65.3)	N/S	
Dallapiazza et al., 2015 ³⁴	71	35	41/46 (89.5)	7/25 (28)	48/71 (67)	N/S	
Karppinen et al., 2015 ³⁵	41	50	16/21 (76.2)	7/20 (35)	23/41 (56)	Knosp diameter >2 cm	
Zaidi et al., 2016 ³⁶	55	10.9	41/49 (83.7)	2/6 (33.3)	43/55 (76.4)	Tumoral volume	
TRANSSPHER (Little et al. ¹⁹)	166	16.4	124/139 (89.2)	15/27 (55.5)	139/166 (83.7)	Diameter >4 cm Nodular expansion Knosp	
Gerges et al. ³⁷	190	16.9	122/156 (78.2)	5/34 (14.7)	127/190 (66.8)	Age Tumoral volume >1 cm ³ Knosp Ki 67 ≥3%	
Bernat et al. ³¹	269	42.8	92/154 (59.7)	31/115 (27.8)	124/269 (46)	N/S	
Pérez López et al. (present study)	100	45	43/55 (78.2)	6/45 (13.3)	49/100 (49)	Knosp Previous pituitary surgery T2 isointense	

GTR, gross total resection; N/S, not studied

Bernat et al.³¹: their GTR rate was 46.0% and cavernous sinus involvement was present in almost half the patients.

- We consider the existence of residual tumor when we saw a suspicious image in ≥ 1 MRI section (any sequence and projection). For example, in the study mentioned in the previous point, the investigators considered a residual tumor only if it was seen in 2 consecutive sections and was correlated with the same image in another plane.

Therefore, we believe that the difference is caused by the greater frequency of invasion of the cavernous sinus in high Knosp grade adenomas, because our interpretation of the images is more penalizing and, of course, because our experience is not the same as that of the neurosurgeons in the article with which we compare our series. Table 5 summarizes the GTR rates in all the series of patients with NFPA who underwent EEA that include Knosp grades; only 4 previous studies have reported the predictors of GTR.

**Figure 5.** Relationship between Knosp grade and maximum diameter and between Knosp grade and tumor volume. These correlations

explain why either of the 2 factors had little effect on the extent of resection compared with the Knosp grade.

Independent Factors for GTR

- 1) The Knosp grade was the most important and influential factor ($P < 0.001$; OR, 25.65; 95% CI, 7.19–91.52) and was the only factor that always appeared in each of the series. Its high correlation with the tumoral resection degree makes the tumor volume and the maximum diameter secondary factors (Figure 5).
2. Previous pituitary surgery ($P = 0.023$; OR, 5.81; 95% CI, 1.18–26.35). Important anatomic changes were found in the reoperation, making these second surgeries challenging. In addition, if we were not able to perform a GTR in a previous surgery, it is unlikely that we would be able to do so in a second surgery, considering that the most likely cause of incomplete resection was invasion of the cavernous sinus.
3. An isointense signal in a T2 weighted MRI sequence makes GTR difficult ($P = 0.034$; OR, 3.75; 95% CI, 1.11–12.71), probably because of the greater consistency of these adenomas, because adenomas with cystic, necrotic, and hemorrhagic components are usually hyperintense or hypointense and easier to remove. Although our results regarding the impact of the T2

weighted sequence signal on the degree of resection are statistically significant, there may be some doubt about the real reason for these results because most studies do not reach the same conclusions.^{23–28}

CONCLUSIONS

A high preoperative Knosp grade is the most predictive factor for performing a GTR of an NFPA. A history of having previously received pituitary surgery and an isointense signal in the T2 weighted sequence are additional factors that also negatively influence the chances of successfully performing a GTR.

CRediT AUTHORSHIP CONTRIBUTION STATEMENT

Carlos Pérez López: Conceptualization, Methodology, Investigation, Software. Alexis J. Palán: Conceptualization, Methodology, Investigation, Software. Miguel Saez Alegre: Methodology, Investigation. Álvaro Zamarrón: Supervision, Validation. Carolina Alfonso: Supervision, Validation. Cristina Álvarez Escola: Supervision, Validation. Alberto Isla: Conceptualization, Supervision, Validation.

REFERENCES

1. Fernandez-Miranda JC, Prevedello DM, Gardner P, Carrau R, Snyderman CH, Kassam AB. Endonasal endoscopic pituitary surgery: is it a matter of fashion? *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152:1281–1282 [author reply 1282].
2. Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:777–791.
3. Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:843–849.
4. Mooney MA, Sarris CE, Zhou JJ, et al. Proposal and validation of a simple grading scale (TRANSPHER Grade) for predicting gross total resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas after transphenoidal surgery. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019;17:460–469.
5. Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefkó S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients. *Pituitary*. 2014;17:307–319.
6. Jho HD. Endoscopic transphenoidal surgery. *J Neurooncol*. 2001;54:187–195.
7. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, et al. Endoscopic endonasal transphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg*. 2002;45:193–200.
8. Frank G, Pasquini E, Farneti G, et al. The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. *Neuroendocrinology*. 2006;83:240–248.
9. Yano S, Kawano T, Kudo M, et al. Endoscopic endonasal transphenoidal approach through the bilateral nostrils for pituitary adenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009;49:1–7.
10. Charalampaki P, Ayyad A, Kockro RA, Perneczky A. Surgical complications after endoscopic transphenoidal pituitary surgery. *J Clin Neuros*. 2009;16:786–789.
11. Gondim JA, Almeida JPC, Albuquerque LAF, et al. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenoma: surgical complications in 301 patients. *Pituitary*. 2011;14:174–183.
12. Yildirim AE, Sahinoglu M, Ekici I, et al. Nonfunctioning pituitary adenomas are really clinically nonfunctioning? clinical and endocrinological symptoms and outcomes with endoscopic endonasal treatment. *World Neurosurg*. 2016;85:185–192.
13. Magro E, Graillon T, Lassave J, et al. Complications related to the endoscopic endonasal transphenoidal approach for nonfunctioning pituitary macroadenomas in 300 consecutive patients. *World Neurosurg*. 2016;89:442–453.
14. Castaño-Leon AM, Paredes I, Munarriz PM, et al. Endoscopic transnasal trans-sphenoidal approach for pituitary adenomas: a comparison to the microscopic approach cohort by propensity score analysis. *Clin Neurosurg*. 2020;86:348–356.
15. Hughes JD, Koeller K, Rinaldo L, et al. Beyond gross total and subtotal: does volumetric resection matter in nonfunctioning pituitary macroadenomas? *World Neurosurg*. 2018;116:e733–e737.
16. Sanmillán JL, Torres-Díaz A, Sánchez-Fernández JJ, et al. Radiologic predictors for extent of resection in pituitary adenoma surgery. A single-center study. *World Neurosurg*. 2017;108:436–446.
17. Egger J, Kapur T, Nimsy C, Kikinis R. Pituitary adenoma volumetry with 3D Slicer. *PLoS One*. 2012;7:e51788.
18. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993;33:610–617 [discussion 617–618].
19. Little AS, Kelly DF, White WL, et al. Results of a prospective multicenter controlled study comparing surgical outcomes of microscopic versus fully endoscopic transphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas: the Transphenoidal Extent of Resection (TRANSPHER) study [e-pub ahead of print]. *J Neurosurg*. <https://doi.org/10.3171/2018.11.JNS181238>, accessed December 26, 2020.
20. Sam AH, Shah S, Saleh K, et al. Clinical outcomes in patients with nonfunctioning pituitary adenomas managed conservatively. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83:861–865.
21. Sivakumar W, Chamoun R, Nguyen V, Couldwell WT. Incidental pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 2011;31:E18.
22. Scangas GA, Laws ER. Pituitary incidentalomas. *Pituitary*. 2014;17:486–491.
23. Dogansen SC, Yalin GY, Tanrikulu S, et al. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21:347–354.
24. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22:169–177.
25. Cappelletti M, Ruggeri AG, Spizzichino L, D'Amico A, D'avella E, Delfini R. Fibrous pituitary macroadenomas: predictive role of preoperative

ARTICLE IN PRESS

ORIGINAL ARTICLE

CARLOS PÉREZ-LÓPEZ ET AL.

VOLUMETRIC STUDY OF NFPAS

- radiologic investigations for proper surgical planning in a cohort of 66 patients. *World Neurosurg.* 2019;121:e449-e457.
26. Snow RB, Johnson CE, Morgello S, Lavigne MH, Patterson RH. Is magnetic resonance imaging useful in guiding the operative approach to large pituitary tumors? *Neurosurgery.* 1990;26:801-803.
 27. Naganuma H, Satoh E, Nukui H. Technical considerations of transsphenoidal removal of fibrous pituitary adenomas and evaluation of collagen content and subtype in the adenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2002;42:202-212 [discussion 213].
 28. Bahuleyan B, Raghuram L, Rajshekhar V, Chacko AG. To assess the ability of MRI to predict consistency of pituitary macroadenomas. *Br J Neurosurg.* 2006;20:324-326.
 29. Cappabianca P, Cavallo LM, Divititiis O, Solari D, Esposito F, Colao A. Endoscopic pituitary surgery. *Pituitary.* 2008;11:385-390.
 30. Almutairi RD, Muskens IS, Cote DJ, et al. Gross total resection of pituitary adenomas after endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery: a meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160:1005-1021.
 31. Bernat AL, Troude P, Priola SM, et al. Endoscopic endonasal pituitary surgery for nonfunctioning pituitary adenomas: long-term outcomes and management of recurrent tumors [e-pub ahead of print]. *World Neurosurg.* <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.10.083>, accessed December 26, 2020.
 32. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery.* 2008;62:1006-1015 [discussion 1015-1017].
 33. Messerer M, De battista JC, Raverot G, et al. Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal. *Neurosurg Focus.* 2011;30:E11.
 34. Dallapiazza RF, Grober Y, Starke RM, Laws ER, Jane JA. Long-term results of endonasal endoscopic transsphenoidal resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Neurosurgery.* 2015;76:542-52 [discussion 52-53].
 35. Karppinen A, Kivipelto L, Vehkavaara S, et al. Transition from microscopic to endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas. *World Neurosurg.* 2015;84:48-57.
 36. Zaidi HA, Awad AW, Bohl MA, et al. Comparison of outcomes between a less experienced surgeon using a fully endoscopic technique and a very experienced surgeon using a microscopic transsphenoidal technique for pituitary adenoma. *J Neurosurg.* 2016;124:596-604.
 37. Gerges MM, Rumalla K, Godil SS, et al. Long-term outcomes after endoscopic endonasal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenomas [e-pub ahead of print]. *J Neurosurg.* <https://doi.org/10.3171/2019.11.jns192457>, accessed December 26, 2020.

Conflict of interest statement The authors declare that the article content was composed in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest

Received 6 July 2020; accepted 2 December 2020

Citation *World Neurosurg.* (2020)

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.12.020>

Journal homepage www.journals.elsevier.com/world-neurosurgery

Available online www.sciencedirect.com

1878 8750/\$ - see front matter © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved

Adenomas hipofisarios no funcionantes: epidemiología, clínica y evolución posquirúrgica

Carlos Pérez-López, Alexis J. Palpán, María J. Abenza-Abildúa, Álvaro Zamarrón, Carolina Alfonso, Cristina Álvarez-Escolá, Beatriz Lecumberri, Alberto Isla

Introducción. Los adenomas hipofisarios no funcionantes son el grupo tumoral más frecuente en la región selar. Suelen ser neoplasias benignas diagnosticadas por síntomas visuales u hormonales, aunque no es infrecuente detectarlos como un hallazgo casual.

Objetivo. Analizar los aspectos clínicos hallados en esta enfermedad y su respuesta tras el tratamiento quirúrgico.

Pacientes y métodos. En una serie de 100 casos, se analizaron datos epidemiológicos, clínicos, endocrinológicos, visuales y radiológicos antes y después del tratamiento quirúrgico, y se recogen las complicaciones relacionadas con la cirugía y el seguimiento a largo plazo.

Resultados. El síntoma más frecuente en el momento del diagnóstico fue la afectación del campo visual (62%), y sólo el 7% de los adenomas se trataba de un hallazgo casual. El déficit hormonal más frecuente era el hipogonadismo hipogonadotrópico (48%). Tras la cirugía se observó recuperación completa del defecto campimétrico en el 54,8% de los pacientes, con sólo un 1% de empeoramiento tras la cirugía, y la incidencia de diabetes insípida fue del 4%. La resección fue superior al 95% en el 63% de los casos, a pesar de que el porcentaje de adenomas con invasión del seno cavernoso en grados altos fue elevado (45%).

Conclusiones. Aunque el síntoma más frecuente de los adenomas hipofisarios no funcionantes es la afectación campimétrica, ésta tiene una excelente respuesta a la cirugía si se realiza dentro del tiempo adecuado. El grado de invasión del seno cavernoso parece el factor más limitante para una resección quirúrgica completa.

Palabras clave. Adenoma no funcionante. Endoscopia endonasal. Hemianopsia. Hipófisis. Knosp. Seno cavernoso.

Servicio de Neurocirugía (C. Pérez-López, A.J. Palpán, A. Zamarrón, A. Isla); Servicio de Otorrinolaringología (C. Alfonso); Servicio de Endocrinología (C. Álvarez-Escolá, B. Lecumberri); Hospital Universitario La Paz; Madrid. Servicio de Neurología; Hospital Universitario Infanta Sofía; San Sebastián de los Reyes, Madrid, España (M.J. Abenza-Abildúa).

Correspondencia:

Dr. Carlos Pérez López. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. E-28046 Madrid.

E-mail:

cperezulp@yahoo.es

Aceptado tras revisión externa: 02.06.20.

Cómo citar este artículo:

Pérez-López C, Palpán AJ, Abenza-Abildúa MJ, Zamarrón A, Alfonso C, Álvarez-Escolá C, et al. Adenomas hipofisarios no funcionantes: epidemiología, clínica y evolución posquirúrgica. Rev Neurol 2020; 71: 163-70. doi: 10.33588/rn.7105.2020273.

© 2020 Revista de Neurología

Introducción

La cirugía mediante endoscopia endonasal transesfenoidal es el abordaje más utilizado en la actualidad para el tratamiento de los adenomas hipofisarios no funcionantes, tras haber ido ganando terreno durante los últimos años a la misma vía de abordaje, pero realizada con microscopio [1]. Existen numerosas publicaciones en las que se busca correlacionar factores preoperatorios con el grado de resección quirúrgica de los adenomas hipofisarios, pero encontramos una gran variabilidad en las diferentes series publicadas en cuanto al grado de resección, diagnóstico, características morfológicas de cada serie y datos preoperatorios que se recogen en cada uno de ellos [2-5], aunque el factor común a todas las series que lo recogen es la influencia negativa que tiene la invasión del seno cavernoso (habitualmente a través del grado de Knosp).

Muchos de los síntomas que refieren estos pacientes en el momento del diagnóstico son reversibles si el tratamiento se realiza en el momento ade-

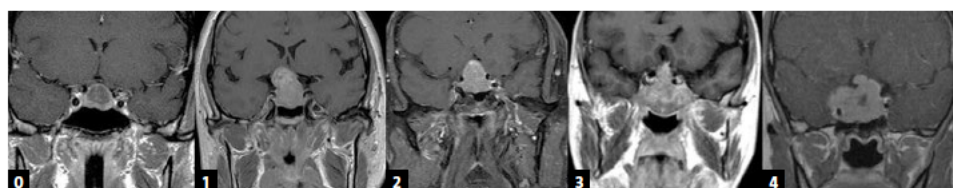
cuado, por lo que la clave del éxito, como casi siempre, es la indicación correcta. Además de la valoración neurológica y el estudio neurooftalmológico, es imprescindible la colaboración de endocrinología para corregir los déficits hormonales que pueden existir antes y después de la cirugía [3,6].

Pacientes y métodos

En el Hospital Universitario La Paz de Madrid se han realizado 362 procedimientos de cirugía endoscópica endonasal de base de cráneo. De ellos, en 261 casos, el diagnóstico de la patología que se iba a tratar fue adenoma de hipófisis, de los cuales 172 eran adenomas no funcionantes.

Analizamos una serie de 100 adenomas hipofisarios no funcionantes intervenidos con un abordaje endoscópico endonasal transesfenoidal. Catorce casos se analizaron prospectivamente y 86 retrospectivamente, todos ellos operados por el mismo equipo quirúrgico, siguiendo las mismas indicaciones, y

Figura 1. Imágenes de resonancia magnética con los diferentes grados de Knosp: 0: no invade el seno cavernoso (no sobrepasa la línea tangencial que une la pared medial de la arteria carótida interna supracavernosa con la carótida interna intracavernosa); 1: sobrepasa la tangente medial (definida como la tangente que une los dos bordes mediales de la carótida supra e intracavernosa), pero no sobrepasa la línea tangencial que une los dos centros de la carótida; 2: se extiende por fuera de la línea intercarotídea, sin sobrepasar la tangente lateral de la carótida intrasupracavernosa; 3: se extiende lateralmente a la línea tangencial lateral que une la porción carotídea supracavernosa con la intracavernosa; 4: la carótida está totalmente englobada por el tumor.



empleando el mismo procedimiento y protocolo en todos ellos.

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con el diagnóstico de sospecha de adenoma hipofisario no funcional que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios:

- Sintomatología neurológica.
- Déficit hormonal.
- Adenomas que contactaban con la vía óptica.
- Adenomas en los que, tras decidirse un tratamiento expectante, se observó un crecimiento tumoral durante el seguimiento.

Además de los datos epidemiológicos y de seguimiento, se estudiaron los antecedentes de cirugía sinusal o selar previa, o de radioterapia hipofisaria. En cuanto a los datos clínicos, se incluyeron los siguientes:

- Clínica preoperatoria.
- Estado hormonal preoperatorio y postoperatorio a los 2 y a los 12 meses. Se analizaron los niveles plasmáticos de factor de crecimiento pseudoinsulínico de tipo 1, cortisol (09:00 h), prolactina, hormona estimulante de la tiroides, tiroxina, hormona estimulante del foliculo/hormona luteinizante, estradiol (mujeres) y testosterona (hombres).
- Examen oftalmológico preoperatorio y postoperatorio precoz y a los seis meses, incluyendo una campimetría computarizada SITA 24-2, fondo de ojo, estudio de la motilidad ocular y tomografía de coherencia óptica.

A todos los pacientes se les realizó una resonancia magnética, incluyendo cortes axiales, coronales y sagitales de 2 mm, en máquinas de 1,5 o 3 T. Se compararon los datos obtenidos preoperatoriamente

te y el control posquirúrgico entre los tres y los seis meses. Se valoraron en ambos momentos:

- Volumen de la lesión: medido en mililitros con el *software* Smartbrush de Brainlab, salvo algunos casos iniciales en los que se hizo con Slicer 3D [7]. Esto permitía medir con precisión el porcentaje resecado (grado de resección), que, a efectos de análisis, se dividió en resección completa (100%), casi total ($> 95\%$), subtotal (70-95%) y parcial ($< 70\%$). Creemos que este método es el único fiable, ya que medir únicamente la dimensión máxima de la lesión o utilizar el modelo elipsoide $(A \times B \times C)/2$ puede incurrir en muchos errores porque, salvo los adenomas de pequeño tamaño, la mayoría son irregulares, tienen nódulos expansivos y pueden englobar arterias carótidas, con lo cual la estimación del volumen es muy inexacta con este método.
- Dimensión máxima de la lesión en cualquiera de las tres proyecciones.
- Expansión supraselar o invasión de clivus.
- Grado de invasión del seno cavernoso mediante la clasificación de Knosp [8] en los cortes coronales de la resonancia magnética (Fig. 1).
- Presencia y porcentaje de hemorragia o componente quístico intratumoral del volumen total del adenoma.

En el seguimiento de complicaciones postoperatorias inmediatas y tardías se recogieron, además de los controles de imagen, los estudios hormonales y neurooftalmológicos mencionados con anterioridad. También se incluyó, dentro del seguimiento a largo plazo, la posible necesidad de una reintervención quirúrgica o la aplicación de radiocirugía.

Se realizó el análisis estadístico con Microsoft Excel 2019 y el programa SPSS v. 25.0.

Adenomas hipofisarios no funcionantes

Tabla I. Situación hormonal (preoperatoria y a los 2 y 12 meses tras la cirugía), evolución hormonal entre el preoperatorio y a los 12 meses (aparición de nuevas alteraciones hormonales/curación de alteraciones preoperatorias), y neurooftalmológica (antes de la cirugía y 1 y 6 meses después de la intervención).

		Preop.	2 meses	12 meses	Curación	Nuevo déficit
Déficit hormonal (%)	Hipogonadismo hipogonadótropo	48	45	46	7/48 (14,6%)	5/52 (9,6%)
	Hipotiroidismo secundario	43	46	45	2/43 (4,7%)	4/57 (7%)
	Insuficiencia suprarrenal secundaria	28	55	37	4/28 (14,3%)	13/72 (18%)
	Déficit de hormona del crecimiento	32	33	32	2/32 (6,3%)	2/68 (2,9%)
	Hiperprolactinemia	26	0	0	26/26 (100%)	0/0
	Diabetes insípida	0	11	4	0	4/100 (4%)
		Preop.	1 mes	6 meses		
Variable neuro-oftalmológica (%)	Defecto campimétrico	62	41	28		
	Hemianopsia	43	5	4		
	Cuadrantanopsia	19	36	24		
	Afectación de los pares craneales	9	5	1		
	III	8	4	0		
	IV	1	0	0		
	V1	0	0	0		
	V2	0	0	0		
	VI	5	3	1		

Resultados

Epidemiología

De los 100 pacientes incluidos en el estudio, 45 eran mujeres y 55 eran varones, con una edad media de 54,7 años (rango: 18-84 años) y un seguimiento medio de 72,5 meses (rango: 6-164 meses). En cuanto a la anatomía patológica, siete de los 100 adenomas resultaron ser atípicos.

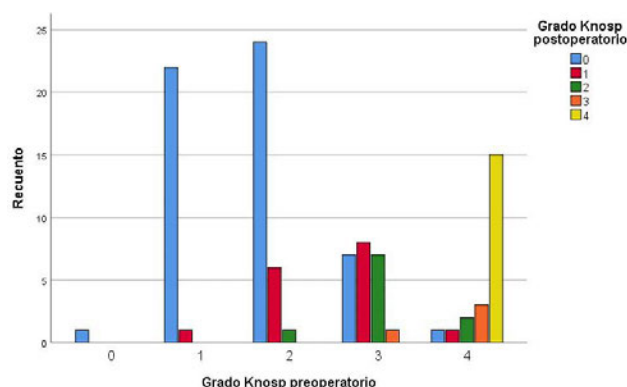
En cuanto a los antecedentes personales, el 20% había recibido previamente cirugía hipofisaria; el 6%, cirugía sinusal; y el 3% había sido radiado previamente. El síntoma preoperatorio más frecuente fue el déficit visual (62%), seguido de cefalea (42%). El siguiente grupo de síntomas más frecuente es el relacionado con el déficit hormonal (amenorrea-galactorrea, 12%; disminución de la libido, 11%; y astenia, 9%, son los más frecuentes). En el 7% de los pacientes, el diagnóstico de la lesión se hizo a raíz de una apoplejía, y el 2% comenzó con un bajo nivel de conciencia. El grupo de pacientes en los que el adenoma fue un hallazgo casual (incidentaloma) supuso el 7% del total.

Endocrinología

La tabla I recoge la información relevante respecto a la situación hormonal. Además de estudiar los déficits hormonales de cada caso, se ha incluido su evolución en cuanto al número de casos de aparición de nuevos déficits y de correcciones de alteraciones previas a la cirugía. El déficit preoperatorio más frecuente fue el hipogonadismo hipogonadótropo (48%), y el déficit que con mayor frecuencia se produjo con la cirugía fue la insuficiencia suprarrenal secundaria (13 casos). La corrección se produjo en los 26 casos de hiperprolactinemia por compresión del tallo.

Neurooftalmología

La afectación del campo visual fue la hemianopsia (uni o binocular), detectada en un 43% del total de casos. A los seis meses, 34 pacientes (54,8%) habían normalizado completamente el campo visual, y sólo había cuatro hemianopsias. Sólo un paciente empeoró tras la cirugía. De los nueve pacientes que tenían afectación de los pares oculomotores, todos,

Figura 2. Evolución posquirúrgica respecto al grado de Knosp.**Tabla II.** Resumen de los datos radiológicos más relevantes: volúmenes tumorales pre y posquirúrgicos, grado de resección y dimensión tumoral máxima.

	Mínimo	Máximo	Mediana	% (n = 100)
Volumen prequirúrgico (mL)	0,5	58	6,1	
Volumen posquirúrgico (mL)	0	6,9	0,1	
Grado de resección (%)	46,05	100	98,88	
Dimensión máxima (mm)	7	67	27	
Grado de resección	Completa (100%)			49%
	Casi completa (95-99,9%)			14%
	Subtotal (70-94,99%)			24%
	Parcial (< 70%)			13%

excepto uno, habían recuperado el déficit a los seis meses. Los detalles se muestran en la tabla I.

Pruebas de imagen

Encontramos expansión supraselar del adenoma en el 85% de los pacientes e invasión del clivus en el 32%. Respecto al contenido del adenoma, el 28% tenía un contenido hemorrágico menor del 50%; el 12%, mayor del 50%; y el 60% carecía de él. Encontramos un componente quístico menor del 50% en el 22% de los casos; mayor del 50%, en el 8%; y el 70% de los adenomas estudiados no tenía ningún tipo de componente quístico.

Los datos de volúmenes tumorales pre y posquirúrgicos, el grado de resección y la dimensión tumoral máxima están recogidos en la tabla II.

La figura 2 muestra la correlación entre los grados de Knosp pre y postoperatorio, y se observa que las reducciones en el grado de Knosp son mayores en los grados más bajos: de los 23 casos con Knosp 1 preoperatorio, casi todos ellos (22 casos) se convertían en Knosp 0; en cambio, de los 22 casos de Knosp 4, 15 seguían en el grado 4 tras la cirugía.

Complicaciones posquirúrgicas

No se produjeron lesiones vasculares ni mortalidad.

La complicación más grave fue una meningitis resuelta sin secuelas, y la más frecuente en el postoperatorio inmediato fue la complicación endocrinológica (el 16% de los casos, con 10 diabetes insípidas, cuatro síndromes de secreción inadecuada de hormona antidiurética y dos respuestas trifásicas), aunque sólo cuatro de esos pacientes sufrieron una diabetes insípida permanente.

Sólo hubo un caso de dudosa fístula de líquido cefalorraquídeo, que se resolvió espontáneamente en 24 horas. En relación con las fistulas, se observó salida de líquido cefalorraquídeo intraoperatoria en el 29% de los casos, y para la reconstrucción se empleó una combinación de los siguientes elementos: grasa (35%), sustituto dural (43%), sellante (94%), *flap* pediculado nasoseptal (37%) y *flap* libre de mucosa del cornete medio (50%).

En el 7% de los casos, los pacientes referían cefalea intensa en el postoperatorio inmediato, que casi siempre coincidió con el hallazgo de un hematoma en el lecho quirúrgico (7%), aunque ninguno requirió tratamiento quirúrgico porque no repercutía sobre la función visual.

Una paciente presentó empeoramiento visual de un ojo tras la cirugía, probablemente por causas isquémicas. También se observó epistaxis en el 5% de los casos y sinusitis en el 4%.

Seguimiento

Durante el seguimiento de estos pacientes, 12 fueron reintervenidos en un rango temporal entre cuatro y 102 meses. Diecisiete pacientes de la serie recibieron radiocirugía, en 16 de los cuales se planteó como tratamiento complementario a la cirugía, y en uno como tratamiento al crecimiento de un resto tumoral en el que se consideró que la resección quirúrgica iba a ser escasa y poco rentable. Sólo se reintervinieron dos de los siete adenomas atípicos que había.

Discusión

Epidemiología

Los adenomas hipofisarios no funcionantes son tumores benignos que surgen de la adenohipófisis y no se acompañan de evidencia clínica o bioquímica de exceso hormonal, a excepción de hiperprolactinemia leve en algunos casos. Representan el 14-54% de los adenomas hipofisarios [9-14]. Estudios de población del Reino Unido, Bélgica, Finlandia, Suecia, Malta, Islandia, Canadá y Argentina han estimado que la prevalencia de los adenomas hipofisarios no funcionantes clínicamente relevantes es de 7-41,3 casos por cada 100.000 habitantes (Tabla III) [9-20]. En la mayoría de los estudios epidemiológicos, es el segundo tipo de adenoma más frecuente después de los prolactinomas, aunque cuando hablamos solamente de macroadenomas, es el grupo más habitual. Los datos son discordantes en cuanto al sexo más frecuente, y tienen una tasa de incidencia estandarizada de 0,65-2,34/100.000, cuya incidencia máxima se encuentra entre la cuarta y la octava décadas de la vida [9].

Clínica

Los síntomas en el momento del diagnóstico son similares a los referidos en otras series, salvo que nosotros observamos un porcentaje de afectación visual (62%) superior a muchas de ellas, y sólo un 7% de cirugía en los incidentalomas (inferior a lo habitual) [21]. Esto se debe a que no se indicaba cirugía en los adenomas hipofisarios no funcionantes salvo que produjesen síntomas o déficits hormonales, contactaran con la vía óptica o hubieran crecido durante el seguimiento, y seguimos creyendo que es el tratamiento correcto, ya que el crecimiento de muchos adenomas es nulo o mínimo y, si el seguimiento es adecuado, se puede hacer la cirugía antes de que pueda aparecer una afectación visual, ya que los cambios en la resonancia magnética suelen preceder a los cambios clínicos visuales [22-24].

Endocrinología

En cuanto a las alteraciones hormonales detectadas preoperatoriamente, todas ellas se encuentran dentro de las incidencias publicadas, aunque en el límite bajo [6,25]. Llama la atención nuestra baja incidencia de déficit de la hormona del crecimiento (32%) respecto a lo publicado en la bibliografía [26]. Creemos que dicha discrepancia se debe a que el diagnóstico de déficit de la hormona del crecimien-

Tabla III. Prevalencia y demografía de los adenomas hipofisarios no funcionantes sintomáticos.

	País	Período	Prevalencia (× 100.000 hab.)	Mujeres/ hombres	Edad (años)
Daly et al [11]	Bélgica	2005	13,8	3/7	61,5
Fernández et al [10]	Reino Unido	2006	22,1	6/12	51,5
Raappana et al [16]	Finlandia	1992-2007	22,2-26,5	5/4	60
Gruppetta et al [12]	Malta	2000-2011	25,8	119/27	47
Tjörnstrand et al [13]	Suecia	2001-2011	22	135/185	51,5
Al-Dahmani et al [18]	Canadá	2005-2013	41,3	385/215	52,1
Agustsson et al [17]	Islandia	1955-2012	41,32	99/104	57
Davis et al [20]	Argentina	2003-2014	21,48	19/10	68,7

to no es igual en todas las series, al estar influida su interpretación por la edad del paciente y los estándares habituales de cada laboratorio. De los déficits hormonales producidos en la cirugía, el más frecuente fue la insuficiencia suprarrenal, con un 9% a los 12 meses, aunque a los dos meses este incremento había sido casi hasta el doble, lo que pone de manifiesto el hecho de que, en muchos casos, el hipocortisolismo postoperatorio es transitorio. Además, a todos los pacientes se les administraba hidrocortisona de manera profiláctica y esto probablemente hizo que su retirada se demorara más de lo necesario en algunos casos. Dicha transitoriedad del déficit también hay que tenerla en cuenta para la diabetes insípida: un 11% de casos nuevos a los dos meses y un 4% a los seis meses.

Neurooftalmología

La evolución visual fue muy satisfactoria en casi todos los pacientes, y destacó sólo un caso de empeoramiento con la cirugía. La recuperación de otros pares craneales se había logrado casi siempre (ocho de nueve) a los seis meses. El empeoramiento se produjo en una reintervención de una paciente con miopía magna y una maculopatía; creemos que se debió a una isquemia que afectó a la visión de un ojo. Nuestros resultados se encuentran en el límite alto de mejoría respecto a la bibliografía, lo cual creemos que se debe a un control oftalmológico estricto y al valor pronóstico de la tomografía de coherencia óptica, que marca la necesidad de una cirugía precoz en casos reversibles [27].

Pruebas de imagen

Se alcanzó la resección completa solamente en el 49% de los casos, cifra que se encuentra en el límite bajo de la horquilla en cuanto a las publicaciones existentes [5,21,28-30]. Si ampliamos el grado de resección a los casos con exéresis superior al 95%, el porcentaje de resecciones ascendería al 63%. Hay varios factores que explican esta tasa de resección inferior a muchas de las publicadas:

- El 45% de los adenomas eran de grado de Knosp 3 o 4. En la mayoría de las series quirúrgicas publicadas no nos dan información de este dato, que es el más limitante para realizar una resección completa, y en los que tenemos el dato, como en el estudio TRANSSPHER [21], donde se logró una resección completa en el 81,5% de casos, sólo el 18,4% de los adenomas eran de grado de Knosp 3 o 4.
- Consideramos la existencia de un resto tumoral cuando al menos en un corte de la resonancia magnética (cualquier secuencia y proyección) se veía una imagen sospechosa. Por ejemplo, en el estudio mencionado en el punto anterior, se consideraba que había tumor residual sólo si se veía en dos cortes consecutivos y se correlacionaba con la misma imagen en otro plano.
- En nuestra serie incluimos los 100 primeros casos de adenoma hipofisario no funcionante operados por un mismo cirujano, con lo cual abarcamos gran parte de nuestra curva de aprendizaje.

Por tanto, creemos que la diferencia viene dada por la mayor frecuencia de invasión del seno cavernoso en los grados altos de Knosp, porque nuestra interpretación de las imágenes ha sido más ‘penalizado’ y, por supuesto, porque nuestra experiencia no es la misma que la de los neurocirujanos del artículo con el que comparamos nuestra serie.

Complicaciones

Sólo se observó un caso de dudosa fístula de líquido cefalorraquídeo, que se resolvió espontáneamente en 24 horas, a pesar de que se observó salida intraoperatoria de líquido cefalorraquídeo en el 29% de casos. La clave para minimizar el riesgo de fístula es adaptar nuestra reconstrucción a cada caso. En general, si creemos que va a haber una salida importante de líquido cefalorraquídeo, se planea un *flap* pediculado nasoseptal, y en el lecho quirúrgico colocamos grasa (a veces con duramadre artificial) que cubrimos con el *flap* obtenido. Si no prevemos una salida importante de líquido cefalorraquídeo, no se

diseña un *flap* pediculado y se coloca un *flap* libre de mucosa de cornete medio. Si ha habido salida de líquido, colocamos también grasa y a veces duramadre sintética por debajo de la mucosa libre. En todos los casos, tras un tipo u otro de *flap*, aplicamos un sellante pulverizado. Creemos importante no hacer el *flap* pediculado, salvo que estemos seguros de que será muy necesario, ya que vemos que con el *flap* libre es suficiente en la mayoría de los casos, y así evitamos dejar mucha área del tabique desnudo de mucosa, y disminuimos las costras y el riesgo de perforación de tabique.

Todos los casos que sufrieron epistaxis postoperatoria habían estado en tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes, por lo que hay que prestar especial atención a la hemostasia nasal en estos pacientes. Hemos encontrado una alta incidencia (7%) de hematoma en el lecho quirúrgico, aunque ninguno de ellos con afectación visual, por lo que no fueron reintervenidos. Creemos que la razón más importante de este hallazgo es por la entrada de sangre a través de un desgarro intraoperatorio del diafragma selar y, por ese motivo, el hematoma no está en tensión y no produce compresión de la vía óptica, sino cefalea irritativa. De hecho, en todos los casos, excepto en uno, se había observado salida de líquido cefalorraquídeo intraoperatoriamente. Por este motivo, al resecar un adenoma de hipófisis, la última parte que debemos resecar es la más superior, para evitar que entre sangre ante una eventual fístula de líquido cefalorraquídeo intraoperatoria, y para que, en los casos en los que el diafragma esté muy estirado y descienda de forma importante en la silla, no nos impida realizar la extirpación del adenoma con comodidad.

La tasa global de complicaciones es baja y comparable a las mejores series de la bibliografía [21,31,32], y destaca la ausencia de mortalidad y de complicaciones graves.

Seguimiento

Doce pacientes fueron reintervenidos durante el seguimiento, dos de ellos al principio de la serie, por resección insuficiente, probablemente ante la falta de experiencia quirúrgica, y 10 a lo largo del tiempo. No es una proporción muy alta si tenemos en cuenta que el seguimiento medio fue de 72,5 meses. No se observó relación entre el recurrencio del resto y el hecho de que se tratase de un adenoma atípico, y sólo se reoperó un adenoma que había recibido radiocirugía previamente (era un adenoma típico). Hay que tener en cuenta que, tras la primera cirugía, se radiaron 17 pacientes, todos de forma

inmediata, salvo uno en el que se observó crecimiento de un pequeño resto que englobaba la arteria carótida interna y en el que se consideraba que la cirugía iba ser poco rentable en términos de resección. Recibieron radiocirugía los adenomas atípicos y los que tenían resto tumoral significativo en el seno cavernoso, ya que consideramos que una nueva cirugía tampoco volvería a lograr una resección total o casi total.

Limitaciones del estudio

La principal limitación es el número de pacientes, si lo comparamos con algunas de las series publicadas, lo que hace que algunas variables hayan sido desestimadas por un número bajo de casos y otras ni se hayan podido analizar. Otro detalle a tener en cuenta es el hecho de que abarcar parte del período inicial de la curva de aprendizaje puede ser un obstáculo, aunque creemos que, lejos de ser un problema, permite la aplicabilidad en más centros y puede por tanto ser un valor añadido, dependiendo de la experiencia quirúrgica del lector.

La mayoría de los casos de la serie se ha recogido de forma retrospectiva, y tanto la recogida de datos como la valoración de las pruebas de imagen la han realizado los autores del trabajo.

En conclusión, un alto grado de Knosp preoperatorio es el factor más limitante para el grado de resección quirúrgica. Los síntomas visuales son reversibles si el paciente recibe tratamiento quirúrgico precoz, aunque los déficits hormonales se corrigen en un porcentaje muy leve. Las complicaciones de la endoscopia endonasal transesfenoidal son pocas y poco graves en la mayoría de los casos, y destaca la baja incidencia de fístulas de líquido cefalorraquídeo.

Bibliografía

- Fernández-Miranda JC, Prevedello DM, Gardner P, Carrau R, Snyderman CH, Kassam AB. Endonasal endoscopic pituitary surgery: is it a matter of fashion? *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152: 1281-2.
- Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 777-91.
- Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 843-9.
- Mooney MA, Sarris CE, Zhou JJ, Barkhoudarian G, Chicoine MR, Fernández-Miranda JC, et al. Proposal and validation of a simple grading scale (TRANSPHER grade) for predicting gross total resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas after transsphenoidal surgery. *Oper Neurosurg* 2019; 17: 460-9.
- Paluzzi A, Fernández-Miranda JC, Tonya Stefkó S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients. *Pituitary* 2014; 17: 307-19.
- Wichers-Rother M, Hoven S, Kristof RA, Bliesener N, Stoffel-Wagner B. Non-functioning pituitary adenomas: endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 323-7.
- Egger J, Kapur T, Nimsky C, Kikinis R. Pituitary adenoma volumetry with 3D slicer. *PLoS One* 2012; 7: e51788.
- Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 1993; 33: 610-7.
- Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* 2018; 21: 111-8.
- Fernández A, Karavitaki N, Wass J. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 377-82.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4769-75.
- Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 2013; 16: 545-53.
- Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 519-26.
- Fainstein Day P, Loto MG, Glerean M, Picasso MFR, Lovazzano S, Giunta DH. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a health management organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60: 554-61.
- Fontana E, Gaillard R. Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study. *Rev Med Suisse* 2009; 5: 2172-4.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4268-75.
- Agustsson TT, Baldvinsdóttir T, Jonasson JG, Olafsdóttir E, Steinhorsdóttir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 655-64.
- Al-Dahmani K, Mohammad S, Imran F, Theriault C, Doucette S, Zwicker D, et al. Sellar masses: an epidemiological study. *Can J Neurol Sci* 2016; 43: 291-7.
- Davis JRE, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction* 2001; 121: 363-71.
- Faglia G. Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129 (Suppl 1): S1-5.
- Little AS, Kelly DF, White WL, Gardner PA, Fernández-Miranda JC, Chicoine MR, et al. Results of a prospective multicenter controlled study comparing surgical outcomes of microscopic versus fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas: the Transsphenoidal Extent of Resection (TRANSPHER) Study. *J Neurosurg* 2019; 22: 1-11.
- Sam AH, Shah S, Saleh K, Joshi J, Roncaroli F, Robinson S, et al. Clinical outcomes in patients with nonfunctioning pituitary adenomas managed conservatively. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 861-5.
- Sivakumar W, Chamoun R, Nguyen V, Couldwell WT. Incidental pituitary adenomas. *Neurosurg Focus* 2011; 31: E18.
- Scangas GA, Laws ER. Pituitary incidentalomas. *Pituitary* 2014; 17: 486-91.
- Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro MD. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53: 31-39.

C. Pérez-López, et al

26. Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Guidelines: congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline for pretreatment endocrine evaluation of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2016; 79: E527-9.
27. Jacob M, Raverot G, Jouanneau E, Borson-Chazot F, Perrin G, Rabilloud M, et al. Predicting visual outcome after treatment of pituitary adenomas with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 64-70.
28. Sanmillán JL, Torres-Díaz A, Sánchez-Fernández JJ, Lau R, Ciller C, Puyalto P, et al. Radiologic predictors for extent of resection in pituitary adenoma surgery. A single-center study. *World Neurosurg* 2017; 108: 436-46.
29. Cappabianca P, Cavallo LM, Divitiis O, Solari D, Esposito F, Colao A. Endoscopic pituitary surgery. *Pituitary* 2008; 11: 385-90.
30. Almutairi RD, Muskens IS, Cote DJ, Dijkman MD, Kavouridis VK, Crocker E, et al. Gross total resection of pituitary adenomas after endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery: a meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2018; 160: 1005-21.
31. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De Caro M, Esposito F, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg* 2002; 45: 193-200.
32. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40: 225-37.

Non-functioning pituitary adenomas: epidemiology, clinical and postoperative outcome

Introduction. Non-functioning pituitary adenomas are the most frequent tumor group in the sellar region. They are usually benign neoplasms diagnosed after visual or hormonal symptoms, although it is not uncommon to detect them as a casual finding.

Aim. To analyze the clinical aspects found in this disease and its response after surgical treatment.

Patients and methods. In a series of 100 cases, epidemiological, clinical, endocrinological, visual and radiological data were analyzed before and after surgical treatment, as well as the complications related to surgery and long-term follow-up.

Results. The most frequent symptom at the time of diagnosis was visual field involvement (62%), and only the 7% of adenomas were a casual finding. The most common hormonal deficit was hypogonadotropic hypogonadism (48%). After surgery, complete recovery of the visual field defect was observed in 54.8% of the patients, only 1% worsening after surgery, and the incidence of diabetes insipidus was 4%. The resection was superior to 95% in 63% of cases, although the percentage of adenomas with invasion of the cavernous sinus in Knosp grades 3 and 4 it was high (45%).

Conclusions. Although the most frequent symptom of non-functioning pituitary adenomas is campimetric involvement, it has an excellent response to surgery if it is performed within the appropriate time. The grade of invasion of the cavernous sinus is the most limiting factor for a complete surgical resection.

Key words. Cavernous sinus. Endonasal endoscopy. Hemianopia. Knosp. Non-functioning adenoma. Pituitary.

Original Article

Free Mucosal Graft for Reconstruction after Nonfunctional Pituitary Adenoma Surgery

Abstract

Background: In the search for an effective closure without nasosinusal morbidity, we have studied the efficacy of free mucosal graft as a reconstructive technique of the sellar floor after the resection of nonfunctioning pituitary adenomas (NFPA). **Methods:** In 100 endonasal endoscopic surgeries, we analyzed the personal history, radiological and intraoperative aspects that could have an impact on the risk of postoperative cerebrospinal fluid (CSF) leak. They were divided into three groups: no mucosa flap/graft, mucosal free graft, and nasoseptal pedicled flap. **Results:** The characteristics of the patients and adenomas were the same in all three groups. Intraoperative CSF leak was observed in 1/13 cases of the group without graft/flap (7%), in 16/50 of the free mucosal graft (32%) and 12/37 (32%) of pedicle flap. The proportion of cases in which other means of reconstruction were used in addition (fat, collagen matrix, and sealant) was similar in the different groups. No CSF leaks were observed, except for a doubtful one in the free mucosal graft group, which resolved spontaneously within 24 h, without receiving any type of treatment. **Conclusions:** The middle turbinate free mucosal graft can be of great value in endonasal surgery. It achieves a hermetic closure in cases of low-flow CSF leaks, it can be useful as a rescue for cases where nasoseptal mucosa is not available to perform a pedicled nasoseptal flap, minimizes the nasosinusal complications of the pedicled flap by leaving a smaller surface area of the nasal cavity devoid of the mucosa, and achieves greater nasosinusal functionality because proper reepithelialization occurs in the area.

Keywords: Adenoma, cerebrospinal fluid leak, free mucosal graft, nonfunctioning

Introduction

Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery (EEA) is the most commonly used approach for the treatment of nonfunctioning pituitary adenomas (NFPA), having overcome in recent years to the same approach, but performed under a microscope.^[1] One of the biggest concerns that this surgery has generated is cerebrospinal fluid (CSF) leaks, which in different publications we have found to be as high as 10%.^[2-4] The great revolution in endoscopic skull base endoscopic reconstruction would occur in 2006, with the description of the nasoseptal pedicled flap described by Hadad and Bassagasteguy,^[5] dramatically decreasing CSF fistulas in subsequent series to 0%–2.9%.^[6,7]

After a phase of the development and use of pedicled flaps, the important morbidity that they produce at the nasal level in the area of obtaining the flap has been

observed: as we leave a large surface of the bare mucosa septum, reepithelialization is very difficult, causing scabs, synechiae, nasal discomfort, and even perforations of the nasal septum.^[8,9]

Although there are congress communications^[10] and publications regarding the reconstruction of the cranial base with mucosa-free flaps,^[8,11,12] our work has the peculiarity that it is a homogeneous series, since all cases have the same diagnosis and have been operated by the same surgical team, under the endoscopic route, and hence, it can be useful for neurosurgeons who start in endonasal endoscopy of the skull base.

Methods

We analyzed a series of 100 NFPA surgeries, operated with an EEA. The study was approved by the Bioethics Committee of the Hospital where the patients were

**Carlos Pérez-López,
Alexis Junnior
Palpan, Álvaro
Zamarrón, Carolina
Alfonso¹, Álvaro
De Arriba¹, Javier
Giner, Alberto Isla**

*Departments of Neurosurgery
and ¹Ear, Nose and Throat,
University Hospital La Paz,
Madrid, Spain*

Address for correspondence:

*Dr. Carlos Pérez-López,
Pº de la Castellana, 261,
Department of Neurosurgery,
University Hospital La
Paz, 28046, Madrid, Spain.
E-mail: cperezhlup@yahoo.es*

Access this article online

Website: www.asianjns.org

DOI: 10.4103/ajns.AJNS_37_20

Quick Response Code:



This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms.

For reprints contact: WKHLRPMedknow_reprints@wolterskluwer.com

How to cite this article: Pérez-López C, Palpan AJ, Zamarrón Á, Alfonso C, Arriba AD, Giner J, et al. Free mucosal graft for reconstruction after nonfunctional pituitary adenoma surgery. *Asian J Neurosurg* 0;0:0.

Submitted 30-Jan-2020

Revised 20-Mar-2020

Accepted 01-Jul-2020

Published 19-Oct-2020

treated, and all the patients had given their informed consent for participation in this research study fourteen cases were analyzed prospectively and 86 retrospectively; all of them were operated by the same surgical team, following the same indications, and using the same procedure and protocol in all of them.

Adult patients (≥ 18 years) were included with the diagnosis of suspected NFPA who met at least one of the following criteria: neurological symptomatology, hormonal deficit, adenomas that contacted the optic pathway, or adenomas in which after deciding an expectant treatment, tumor growth was observed during follow-up.

In addition to the epidemiological and follow-up data, the history of previous sinus or sellar surgery or pituitary radiotherapy was studied. All patients underwent magnetic resonance imaging, including 2 mm axial, coronal, and sagittal cuts, in 1.5 or 3T machines. Data obtained preoperatively and postsurgical control between 3 and 6 months were compared. The volume of the lesion was studied at both times (measured in ml with the Brainlab Smartbrush software, except for some initial cases that were done with Slicer 3D,^[13]) which allowed to accurately measure the degree of resection, which for analysis purposes was divided into gross total resection (100% resection), near-total resection ($>95\%$), subtotal (70%–95%), and partial ($<70\%$). We also measured the maximum size of the lesion in mm, the existence of suprasellar expansion or invasion of the clivus, the degree of invasion of the cavernous sinus through the classification of Knosp,^[14] and the presence of some nodule in its growth pattern, which could be directed towards frontal or temporal lobes, posterior fossa or third ventricle.

Surgical intervention

Surgical interventions were performed following these principles in all cases:

- Three/four hands technique by two surgeons, always with the collaboration of ear, nose, and throat
- Use of neuronavigation in reinterventions
- Right middle turbinectomy (occasionally dislocation of the middle turbinate), wide bilateral sphenoidotomy, and removal of 0.5–1 cm from the posterior nasal septum
- Removal of the sellar bone in all cases, including the bone on cavernous sinuses for expanded coronal approaches, and sellar tuberculum/sphenoid planum in the sagittal expanded, depending on the area of tumor extension
- Use of intraoperative Doppler to identify carotid arteries and important vessels when necessary
- Performance of nasoseptal pedicled flap if we anticipated a high risk of intraoperative CSF leak. If it had not been done, it was reconstructed with middle turbinate mucosal free mucosal graft \pm fat and/or collagen matrix [Figure 1]. A spray sealant was almost always included as the last closure layer

- Placement of two silicone sheets in nostrils that were removed 2 weeks after the surgery
- The patient is recommended to perform nasal washes with physiological saline serum and maintain a relative rest for 4 weeks, avoiding sports, efforts, and blowing his nose. Patients with nocturnal continuous positive airway pressure (CPAP) will also be interrupted for 2–4 weeks
- We analyzed the existence or not of intraoperative CSF leak, extension of the performed approach, and cranial base reconstruction technique (fat, pedicle flap, free flap, collagen matrix, sealant).

The results were analyzed using the statistical package Stata version 14 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX, USA: StataCorp LP). Statistical significance was determined as $P < 0.05$.

Results

Of the 100 patients included, this was the distribution of the closure technique:

- No mucous reconstruction: Thirteen percent. Most of them correspond to the first cases of the series, before the implantation of the nasoseptal pedicled flap, and to some operated cases in which there was no intraoperative CSF leak, which, in order not to injure the nose more, we opted for closure only with synthetic material
- Free mucosal graft: Fifty percent. They include patients of which any phase of the study that it was not possible to obtain a pedicled flap because of previous surgeries and to patients of the final phase in an attempt to be less aggressive, avoiding the nasoseptal pedicled flap
- Nasoseptal pedicled flap: Thirty seven. Although at one middle stage it was done routinely, its use has finally been individualized, and it has been reduced only for those very bulky adenomas with great suprasellar expansion and, therefore, high risk of CSF fistula.

Table 1 and Figure 1 show the personal history that could be related to the adenoma and the radiological findings. We observe that there is no significant difference between the characteristics of the cases of the free graft and pedicle groups, except for a slightly higher incidence of previous surgery in the pedicled flap group, so we assume that the samples are similar.

In relation to CSF leaks, intraoperative CSF output was observed in 29% of cases, and a combination of the following elements was used for reconstruction: fat (35%), dural substitute (43%) and sealant (94), combining them as we see in Table 2. Again, we observe that there were no significant differences between the free graft group and the pedicled group in terms of the means used in the closure or in the range of approaches.

Regarding the intraoperative CSF output, its rate was similar in both groups. Postoperatively, no case of CSF

wnloaded free from <http://www.asianjns.org> on Wednesday, October 21, 2020, IP: 139.47.65.70]

Pérez-López, *et al.*: Free mucosal graft reconstruction

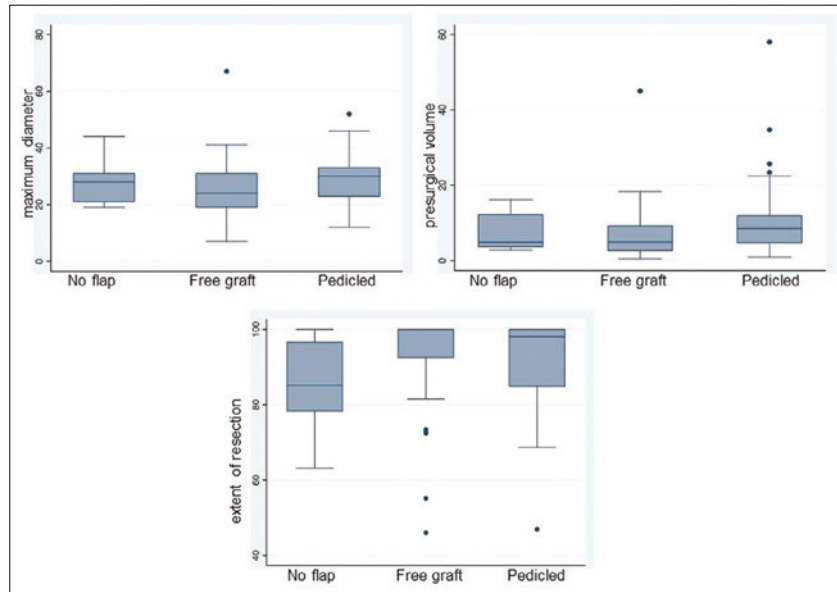


Figure 1 Grouping of cases by treatment groups applied in relation to the maximum tumor dimension, tumor volume and degree of resection. We see that the three groups collect cases of similar characteristics

Table 1: Preoperative and surgical resection data

	No flap	Free graft	Pedicled flap	P
Age	54.4±2.7 (40-68)	53.7±2.1 (18-82)	56.3±2.1 (26-84)	0.201
Gender (%)				
Male	10/13 (76.92)	23/50 (46)	22/37 (59.46)	0.108
Female	3/13 (23.08)	27/50 (54)	15/37 (40.54)	
Prior radiotherapy (%)	1/13 (7.69)	1/50 (2)	1/37 (2.7)	0.514
Prior sinus surgery (%)	0/13 (0)	4/50 (8)	2/37 (5.4)	0.858
Prior pituitary surgery (%)	6/13 (46.15)	6/50 (12)	8/37 (21.62)	0.024
Knosp grade (%)				
0-2	4/13 (30.77)	30/50 (60)	21/37 (56.76)	0.174
3-4	9/13 (69.23)	20/50 (40)	16/37 (43.24)	
Suprasellar extension (%)	12/13 (92.31)	40/50 (80)	33/37 (89.19)	0.451
Clival invasion (%)	5/13 (38.46)	14/50 (28)	13/37 (35.13)	0.632
Nodular expansion (%)	2/13 (15.38)	8/50 (16)	9/37 (24.32)	0.677
Ventricle invasion (%)	1/13 (7.69)	1/50 (2)	2/37 (5.4)	0.875
Diameter (mm)	28.1±7.8 (19-44)	25±9.5 (7-67)	30.1±8.9 (12-52)	
<30 (%)	9/13 (69.23)	36/50 (72)	18/37 (48.65)	0.081
≥30 (%)	4/13 (30.77)	14/50 (28)	19/37 (51.35)	
Volume (ml)	7.4±5 (2.8-16.2)	7±7.2 (0.5-45)	11.1±10.7 (1-58)	
<10 (%)	8/13 (61.54)	40/50 (80)	21/37 (56.76)	0.058
≥10 (%)	5/13 (38.46)	10/50 (20)	16/37 (43.24)	
Extent of resection	86±12.6 (63-100)	93.6±11.8 (46-100)	91.1±12.3 (46-100)	
GTR (%)	3/13 (23.08)	28/50 (56)	18/37 (48.65)	0.107
No-GTR (%)	10/13 (76.92)	22/50 (44)	19/37 (51.35)	
Near-total (%)	3/13 (23.08)	7/50 (14)	4/37 (10.8)	
Subtotal (%)	6/13 (46.15)	13/50 (26)	13/37 (35.5)	
Partial (%)	1/13 (7.69)	2/50 (4)	2/37 (5.4)	

The statistical analysis was performed between the free graft group and the pedicled flap group. GTR – Gross total resection

fistula was diagnosed; only in one patient of the free graft group, 10 days after surgery, there was a doubtful CSF

leak that would not be confirmed. Given this suspicion, the patient was kept under hospital observation for 24 h,

Table 2: Intraoperative aspects related to the extension of the approach, and reconstruction techniques used

	No flap	Free graft	Pedicled flap	P
Sagittal expanded	2/13 (15.38)	13/50 (26)	9/37 (24.32)	0.850
Coronal expanded	3/13 (23.08)	12/50 (24)	7/37 (18.92)	0.795
Fat graft	2/13 (15.38)	18/50 (36)	15/37 (40.54)	0.266
Collagen dural graft	3/13 (23.08)	21/50 (42)	19/37 (51.35)	0.204
Sealant	8/13 (61.64)	50/50 (100)	36/37 (97.29)	0.425
Intraoperative CSF leak	1/13 (7.69)	16/50 (32)	12/37 (32.43)	0.192
Postoperative CSF leak	0/13 (0)	1/50 (2)	0/37 (0)	0.610

The statistical analysis was performed between the free graft group and the pedicled flap group. CSF – Cerebrospinal fluid

without any treatment, and at no time CSF was observed, and hence, we suspect it was not a true CSF leak.

As for other types of complications that could be related to the type of mucous reconstruction, there were four cases of sinusitis throughout the series, two in the pedicled flap group and two in the free mucosa group. There were five cases of epistaxis (one in the group without flap and two in each of the groups with it), and as a common factor, all of them had been under treatment with antiplatelet agents or anticoagulants, so special attention should be paid to nasal hemostasis in these patients, regardless of the type of reconstruction used.

Discussion

The main objective of the reconstruction of the cranial base after the removal of an NFPA is to prevent CSF leak while maintaining good sinus health. The most reliable reconstructive technique to achieve this objective is the nasoseptal pedicled flap, but since it greatly alters the nasal anatomy leaving it devoid of mucosa in much of the septum, different solutions have been sought, from trying to rebuild the donor area to the use of mucosa-free grafts,^[15] passing through other less physiological without mucosa^[2,6,7,16] such as fat, oxidized cellulose, collagen matrix or even not rebuild, and the use of free flaps for the reconstruction of the cranial base.^[8,11,12]

The key to minimizing the risk of CSF leak is to adapt our reconstruction to each case. In general, if we believe that there will be an important outflow of CSF, a nasoseptal pedicled flap is planned to be input, and in the surgical bed, we place fat (sometimes with collagen matrix) that we cover with the obtained flap. If we do not anticipate significant CSF output, a pedicled flap is not designed, and a middle turbinate free mucosal graft will be placed. If there has been an outflow of CSF, we will also place fat and/or collagen matrix below the free mucosa. Thus, before placing the mucous flap, we will have reduced a part of the CSF flow, with which the flap will heal more easily. Currently, in all cases, after one type or another of flap, we apply a pulverized sealant. It should be taken into account that this series includes patients operated for years, and today we design a rescue flap for doubtful cases, and we are avoiding the right middle turbinectomy whenever possible.

Therefore, since the main objective of the reconstruction is to eliminate the risk of postoperative CSF fistula, we need to plan preoperatively according to the risk of intraoperative CSF leakage:

- Minimum risk: Conventional approach without pedicle flap
- Moderate risk: Rescue flap design (that could be turned into a pedicled flap)
- High risk: Obtaining a nasoseptal pedicle flap.

To measure the severity of intraoperative CSF fistula, we used the classification described by Esposito *et al.* [Table 3].^[17] This classification will help us stratify the risk level of postoperative fistula, and thus, we will adapt the reconstruction to that risk.

Therefore, our closure strategy will depend on the prediction of CSF output performed preoperatively and on the degree of CSF output in the surgical field, for which the following protocol is usually used^[18] [Figure 2].

Even though in 32% of cases of intraoperative CSF leak in the free mucosal graft group, there were no postoperative leakage, which supports the data from recent studies of Scagnelli^[11] and Kuan,^[19] where it is concluded that in cases with intraoperative high flow CSF leaks, as happens after resection intradural lesions (meningiomas, craniopharyngiomas.), the cranial base must be reconstructed with pedicled flaps, while in cases of low flow CSF leaks, such as those that occur after resection of pituitary adenomas, a free mucosal graft is sufficient after reducing the dead space existing in the tumor cavity with fat or collagen matrix.

We want to insist on some technical details for reconstruction with mucosa, especially in free flaps, and since they are not vascularized, they are more sensitive to any error in their implantation: the size must exceed the area of the defect to be closed (several millimeters must be supported on the hard mother whenever it exists; if this is not the case, they must do it on the mucous-free bone), and of course, do not make the mistake of placing the flap upside down; that is, the face of the mucus-producing cells must be the one that does not rest on the bone or dura mater. To avoid this mistake, it is useful to place a sheet of oxidized cellulose (Surgicel) on one of the sides of the flap

wnloaded free from <http://www.asianjns.org> on Wednesday, October 21, 2020, IP: 139.47.65.70]

Pérez-López, *et al.*: Free mucosal graft reconstruction

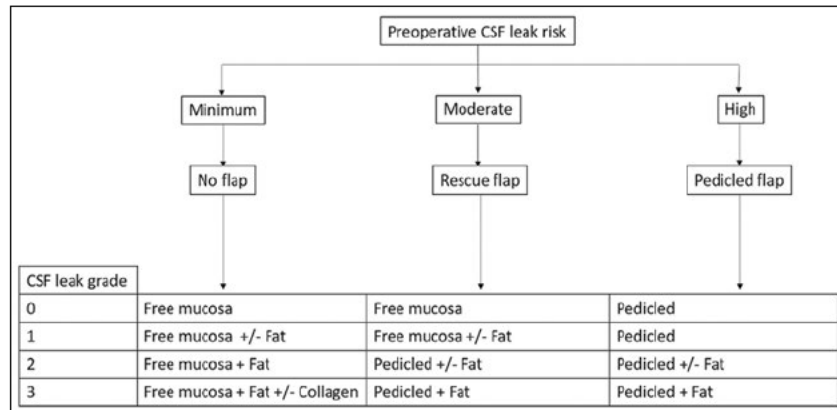


Figure 2 Algorithm for the management of the cerebrospinal fluid leak including the free mucosal graft

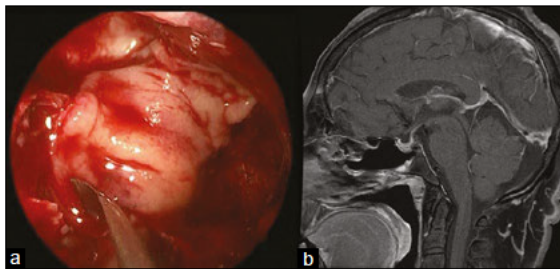


Figure 3 (a) Placing the free mucosal graft. It is easy to get a wide piece that covers a lot of surface and has a thickness that makes it resistant (b) Sagittal magnetic resonance image showing the closure of the cranial base with free mucosa, 6 months after resection of a nonfunctioning pituitary adenoma

to avoid doubts at the final moment of the placement of the flap [Figure 3].

Regarding other measures to take into account, we believe that the use of silicone sheets in the nostrils is important, with the aim of reducing the risk of synechiae, and doing nasal washes with physiological saline. In those cases that intraoperative CSF output has been observed, we recommend that patients maintain relative rest for 4 weeks, avoiding sports, efforts, and blowing their nose. Patients who use nocturnal CPAP will interrupt it for 2–4 weeks.

Conclusions

It is very important to be flexible in terms of the reconstruction technique used and individualize each case to create only the necessary nasal morbidity that allows us to safely remove the adenoma, and perform a reconstruction of the sellar floor with the lowest risk of CSF fistula. Within this individualized management, the free mucosa graft has an excellent result avoiding CSF fistulas and maintaining nasosinus health, so it must be included among the tools that can be used in the reconstruction of the cranial base.

Table 3: Cerebrospinal fluid leak grading system

Grade	Description of leak
0	Absence of cerebrospinal fluid leak
1	Small leak without obvious or with only small diaphragmatic defect
2	Moderate cerebrospinal fluid leak, with obvious diaphragmatic defect
3	Large cerebrospinal fluid leak, typically created as part of extended transsphenoidal approach through the supradiaphragmatic or clival dura for tumor access

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Fernandez-Miranda JC, Prevedello DM, Gardner P, Carrau R, Snyderman CH, Kassam AB Endonasal endoscopic pituitary surgery: is it a matter of fashion? *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152:1281-2
- Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: Early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series *Neurosurgery* 2008;62:1006-15
- Sanders-Taylor C, Anaizi A, Kosty J, Zimmer LA, Theodosopoulos PV Sellar Reconstruction and rates of delayed cerebrospinal fluid leak after endoscopic pituitary surgery *J Neurol Surg Part B Skull Base* 2015;76:281-5
- Kassam AB, Prevedello DM, Carrau RL, Snyderman CH, Thomas A, Gardner P, *et al* Endoscopic endonasal skull base surgery: Analysis of complications in the authors' initial 800 patients *J Neurosurg* 2011;114:1544-68
- Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH, *et al* A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: Vascular pedicle nasoseptal flap *Laryngoscope* 2006;116:1882-6
- Jang JH, Kim KH, Lee YM, Kim JS, Kim YZ Surgical results of pure endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for

wnloaded free from <http://www.asianjns.org> on Wednesday, October 21, 2020, IP: 139.47.65.70]

Pérez-López, *et al.*: Free mucosal graft reconstruction

- 331 pituitary adenomas: A 15-year experience from a single institution *World Neurosurg* 2016;96:545-55
- 7 Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefko S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: A series of 555 patients *Pituitary* 2014;17:307-19
- 8 Kimple AJ, Leight WD, Wheless SA, Zanation AM Reducing nasal morbidity after skull base reconstruction with the nasoseptal flap: Free middle turbinate mucosal grafts *Laryngoscope* 2012;122:1920-4
- 9 Soudry E, Psaltis AJ, Lee KH, Vaezafshar R, Nayak JV, Hwang PH Complications associated with the pedicled nasoseptal flap for skull base reconstruction *Laryngoscope* 2015;125:80-5
- 10 Zamorano J, Pérez López C, Pérez Zamarrón A, García Polo J, Alfonso C Free mucosae flap in endoscopic endonasal skull base surgery: Less nasosinusal morbidity In XIII Congreso de la Sociedad Española de Neurocirugía 2003
- 11 Scagnelli RJ, Patel V, Peris-Celda M, Kenning TJ, Pinheiro-Neto CD Implementation of free mucosal graft technique for sellar reconstruction after pituitary surgery: Outcomes of 158 consecutive patients *World Neurosurg* 2019;122:e506-e511
- 12 Peris-Celda M, Chaskes M, Lee DD, Kenning TJ, Pinheiro-Neto CD Optimizing sellar reconstruction after pituitary surgery with free mucosal graft: Results from the first 50 consecutive patients *World Neurosurg* 2017;101:180-5
- 13 Egger J, Kapur T, Nimsky C, Kikinis R Pituitary adenoma volumetry with 3D Slicer *PLoS One* 2012;7:e51788
- 14 Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings *Neurosurgery* 1993;33:610-7
- 15 Yoo F, Kuan EC, Bergsneider M, Wang MB Free mucosal graft reconstruction of the septum after Nasoseptal flap harvest: A novel technique using a posterior septal free mucosal graft *J Neurol Surg Part B Skull Base* 2017;78:201-06
- 16 Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T, *et al* Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center *Pituitary* 2010;13:68-77
- 17 Esposito F, Dusick JR, Fatemi N, Kelly DF Graded repair of cranial base defects and cerebrospinal fluid leaks in transsphenoidal surgery *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2007;60:295-303
- 18 Conger A, Zhao F, Wang X, Eisenberg A, Griffiths C, Esposito F, *et al* Evolution of the graded repair of CSF leaks and skull base defects in endonasal endoscopic tumor surgery: trends in repair failure and meningitis rates in 509 patients *J Neurosurg* 2018;130(3):861-75
- 19 Kuan EC, Yoo F, Patel PB, Su BM, Bergsneider M, Wang MB An algorithm for sellar reconstruction following the endoscopic endonasal approach: A review of 300 consecutive cases *J Neurol Surg B Skull Base* 2018;79:177-83



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Revisión

Enfoque terapéutico de los adenomas hipofisarios no funcionantes

Carlos Pérez-López^{a,*}, Cristina Álvarez-Escalá^b y Alberto Isla Guerrero^a^a Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España^b Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de julio de 2020

Aceptado el 4 de agosto de 2020

On-line el xxx

Palabras clave:

Adenoma hipofisario

No funcionante

Temozolomida

Radioterapia

Cirugía

Endoscopia

RESUMEN

El tratamiento de los adenomas hipofisarios no funcionantes establece dos interrogantes: cuándo se deben tratar y qué papel desempeña cada tratamiento disponible. Revisamos la utilidad de los diferentes tratamientos y proponemos un esquema terapéutico basado en la literatura existente.

Se debe realizar tratamiento activo de los adenomas hipofisarios que producen síntomas, contactan con la vía óptica o muestran crecimiento en pruebas de imagen. El tratamiento será quirúrgico, reservándose la radioterapia fundamentalmente para casos de resto tumoral postquirúrgico significativo no extirpable y para casos de anatomías patológicas agresivas. El tratamiento médico se reserva para situaciones en que se ha agotado el tratamiento quirúrgico y radioterápico.

El tratamiento quirúrgico más aconsejable es el endoscópico, aunque en manos expertas la microcirugía obtiene resultados sólo ligeramente inferiores.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Therapeutic approach to non-functioning pituitary adenomas

ABSTRACT

The treatment of non-functioning pituitary adenomas raises two questions: when should they be treated and what role does each available treatment play. We review the usefulness of the different treatments and propose a therapeutic scheme based on the existing literature.

Active treatment of pituitary adenomas should be performed when they produce symptoms, have contact with the optic tract, or have grown on imaging tests. The treatment is surgical, using radiotherapy for cases with significant non-removable postsurgical tumour remnants and for those in which histopathology studies show aggressive features. Medical treatment is reserved for situations in which surgical and radiotherapy treatments have been exhausted.

The most advisable surgical treatment is endoscopic, although experienced neurosurgeons achieve results with microsurgery that are only slightly inferior.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los adenomas hipofisarios se clasifican de acuerdo a su patrón de producción hormonal y a su presentación clínica. Se dividen en funcionantes cuando producen prolactina, GH, ACTH, gonadotropinas o TSH, acompañados del cuadro clínico de hiperfunción hormonal correspondiente, y no funcionantes, que son aquellos en los que no existe ningún síndrome clínico aparente.

Aunque el concepto de adenoma hipofisario no funcionante (AHNF) es una definición clínica por la ausencia de síntomas o signos asociados a hipersecreción hormonal, muchos secretan gonadotropinas o alguna de sus subunidades. Los AHNF suponen el 14-20% de todos los adenomas clínicamente relevantes, aunque en la edad pediátrica son infrecuentes. El aumento de la utilización de estudios de imagen hace que cada vez se detecten más casos. Aunque algunos de ellos pueden ser adenomas silentes, capaces de sintetizar pero no secretar hormonas hipofisarias, se consideran como AHNF a aquellos adenomas de células nulas, que no producen ni secretan hormona^{1,2}.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cperezhulp@yahoo.es (C. Pérez-López).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.019>

0025-7753/© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Pérez-López C, et al. Enfoque terapéutico de los adenomas hipofisarios no funcionantes. Med Clin (Barc). 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.019>

El manejo terapéutico puede ser complejo y controvertido, siendo fundamental el papel de la cirugía. Las decisiones a tomar serán: qué adenomas hay que operar, y en los casos de fracaso quirúrgico, elegir adecuadamente las otras opciones terapéuticas disponibles.

Desarrollo

En primer lugar se deben conocer las opciones de tratamiento existentes, que se pueden dividir en tratamiento médico, quirúrgico y radioterápico.

Tratamiento médico

El papel del tratamiento médico de los AHNH es anecdótico, salvo para algunos casos de recidivas. Las dos posibles indicaciones de tratamiento médico son:

- Existencia de resto de adenoma que ha recibido cirugía y radioterapia, sin posibilidades de repetir ninguna de las dos³.
- Tras cirugía y radioterapia en AHNH con características de agresividad anatomopatológica: carcinomas o adenomas con ki-67 superior al 20%⁴.

Los agonistas dopaminérgicos pueden disminuir la producción de gonadotropinas y la subunidad- α , pero su eficacia clínica es poco relevante. Aunque a veces puede corregir la hiperprolactinemia producida por la compresión del tallo hipofisario, la disminución del tamaño tumoral se observa en pocas ocasiones, con resultados de discreta mejoría visual en el 20-40% de los casos⁵. Con resultado similar se han empleado los análogos de la somatostatina, siendo por tanto su empleo también irrelevante, salvo en pacientes que rechazan el tratamiento quirúrgico o porque la cirugía está contraindicada por otros problemas médicos. Por tanto, la evidencia científica desaconseja el tratamiento médico como una medida inicial en pacientes con AHNH⁶.

Sólo en algunos casos de recidivas de AHNH es necesario considerar la posibilidad de emplear un tratamiento médico. Algunos estudios muestran que la utilización de cabergolina (agonista dopaminérgico) o temozolomida pueden demorar o evitar la necesidad de radioterapia o reintervención⁷. El estudio de Greenman et al.⁸ de 79 pacientes con resto tumoral postoperatorio que fueron seguidos durante más de ocho años, mostró que los pacientes tratados con una dosis semanal de cabergolina de $1,5 \pm 0,7$ mg lograron un control tumoral en el 87,3% de los casos frente al 46,7% en los casos no tratados⁸. Además, sólo el 12,7% de los tratados con cabergolina necesitaron cirugía o radioterapia, en comparación con el 41,7% de los controles. Existe una correlación entre el grado de expresión de receptores de somatostatina y la respuesta a cabergolina⁸.

Respecto a la temozolomida, en un estudio que incluía 51 AHNH clínicamente silentes con anatomía patológica agresiva (44 AHNH agresivos y siete carcinomas), de los cuales 24 eran inmunonegativos (*null cell*), distribuidos en 21 agresivos y tres carcinomas, mostró que la temozolomida incrementaba significativamente la supervivencia entre dos y cuatro años⁹. Más recientemente, otro estudio ha confirmado estas respuestas positivas a temozolomida con resultados similares¹⁰. Una mejor respuesta se correlacionaba con los tumores hormonalmente funcionantes, poca expresión de O⁶-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) y uso concomitante de radioterapia¹⁰. La duda existe en cuanto a la duración del tratamiento, aconsejándose mantenerlo el mayor tiempo posible mientras no aparezcan efectos secundarios significativos¹⁰. De hecho, las guías publicadas en 2018 por la Sociedad Europea de Endocrinología apoyan el uso de temozolomida en monoterapia como primera línea de tratamiento en tumores hipofisarios

agresivos una vez que se ha confirmado su progresión, debiendo mantenerse al menos durante seis meses en los pacientes que hayan respondido tras los tres primeros ciclos¹¹.

El tratamiento médico es, por tanto, más útil en prevenir el crecimiento de adenomas en los que se han agotado cirugía y radioterapia, que en la reducción del volumen del adenoma cuando ya ha crecido. Debido a las bajas tasas de respuesta que obtienen, en la práctica habitual se utilizan sólo como último recurso.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es sin duda el tratamiento de elección de los AHNH. La decisión de intervenir o vigilar se realiza con base en la clínica de presentación, imágenes de resonancia magnética, situación hormonal y estado del campo visual, individualizando la decisión para cada caso particular, teniendo en cuenta la comorbilidad que pueda presentar el paciente, así como su edad. Aunque existen estudios que muestran que esta cirugía en pacientes mayores de 70 años es segura y efectiva (sólo muestran peor evolución hormonal que los paciente más jóvenes), será un factor a tener en cuenta a la hora de decidir la actitud a tomar, especialmente en el caso de incidentomas¹².

En la mayoría de los casos la cirugía se realizará por abordaje transfenoidal, aunque si presentan grandes componentes de expansión temporal, paraselar o supraselar, se puede plantear la necesidad de realizar un abordaje transcraneal. La relación del tumor con el complejo óptico y las arterias carótidas ayudará a decidir el abordaje a realizar. Los tumores gigantes necesitarán abordajes combinados o cirugía en varios tiempos¹³⁻¹⁶.

Las tasas de resección completa están entre el 30 y el 90%, dependiendo sobre todo del grado de invasión del seno cavernoso y de si engloban a la arteria carótida interna¹⁷. Las tasas de recurrencia son del 5-27%, y la reintervención será necesaria en 30-50% de los AHNH operados, aunque las tasas de resección publicadas son mucho más modestas que en la primera cirugía, persistiendo restos en el 72% de las cirugías¹⁸. En las reintervenciones es obligatorio el uso de neuronavegación, ya que la anatomía de la base del cráneo resulta muchas veces irreconocible al haber sufrido un procedimiento quirúrgico previamente.

Elección entre microcirugía o endoscopia

A pesar del escepticismo inicial con respecto a la aplicación de técnicas endoscópicas para resección de lesiones sellares, numerosos estudios han demostrado tasas equivalentes o mejores de exéresis tumoral y remisión con abordajes endoscópicos a lesiones hipofisarias en comparación con microcirugía^{15,19-22}. Sin embargo, ha sido muy difícil establecer las diferencias entre ambos abordajes, ya que no existe ningún trabajo de evidencia de clase I o prospectiva aleatorizada que permita concluir qué abordaje es más ventajoso. Además, en muchos estudios endoscópicos actuales se comparan las nuevas series de endoscopia con las series históricas de control que datan de hace varias décadas.

Los abordajes endoscópicos han reducido la incidencia de déficits hormonales postquirúrgicos^{19,23,24}, y se han publicado varios metaanálisis al respecto^{15,21,25}; en el más amplio de ellos²⁶ que incluye datos recopilados de 821 pacientes con adenomas hipófisis tratados con cirugía endoscópica, se encontró una tasa de resección tumoral macroscópica del 78%. El estudio también informó la remisión hormonal después de la resección tumoral endoscópica en el 81% de tumores secretores de corticotropina, 84% de tumores secretores de GH, y 82% de tumores secretores de prolactina, que son equivalentes o mejores que las tasas reportadas en metaanálisis similares de abordajes microquirúrgicos. Otro metaanálisis más reciente²⁷ incluyó estudios adicionales y los estudios originales utilizados en el metaanálisis de Tabaei et al.²⁶ para evaluar los

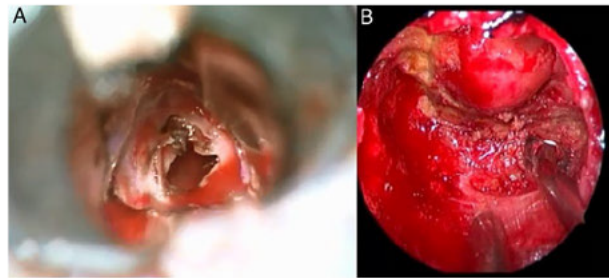


Figura 1. Diferencias en cuanto a la visualización con microscopio y con endoscopio. A) Imagen microquirúrgica. El campo es reducido, y aunque pongamos los máximos aumentos posibles, nunca podremos entrar en la silla. B) Imagen del interior de la silla una vez colocado el endoscopio en su interior, tras una cirugía de apoplejía hipofisaria.

Tabla 1
Datos comparativos de microcirugía y endoscopia en una serie de 2019 donde se incluían sólo a los cirujanos más expertos en ambas técnicas³¹

	Microcirugía	Endoscopia	p
Nº pacientes	82	177	
Resección completa	80%	83,7%	0,47
Estancia media (días)	3,3	3,1	0,67
Tiempo cirugía (minutos)	219 ± 85,5	293 ± 128,1	< 0,001
Lesión vascular	1,2%	0,6%	0,53
Fistula LCR	4,9%	3,4%	0,73
Transfusión sanguínea	1,2%	0,6%	> 0,99
Déficit hormonal nuevo	28,4%	9,7%	< 0,001
Insuficiencia adrenal nueva	18,6%	3%	< 0,001
Diabetes insípida	8,9%	2,4%	0,04
Experiencia cirujano (años)	34,2 ± 6,4	9,5 ± 6	< 0,001
Cirujanos con > 1.000 cirugías	95,2%	42%	< 0,001

Tabla 2
Modalidades de radioterapia más empleadas en el tratamiento de los Adenomas hipofisarios no funcionantes

	Radioterapia estereotáctica fraccionada	Radiocirugía
Tipo de guía	Recolocable	Estereotáctica fija
Volumen a radiar	< 6 cm	< 3 cm
Distancia a vía óptica	Sin limitación	≥ 3-5 mm
Margen perilesional	2-5 mm	Sin margen
Gradiente de dosis	Elevado	Elevado
Definición lesional	Menor relevancia	Buena
Fraccionamiento	Dosis fraccionada	Dosis única
Dosis total	45-50 Gy	15-20 Gy
Control lesional a 5 años	90-95%	83-100%

resultados endocrinológicos tras la resección de tumores funcionales. La tasa general de resección completa con cirugía endoscópica fue del 72%, con las tasas de remisión más altas en microadenomas (84%) que macroadenomas (69%) o tumores invasivos (40%). En este estudio también se compararon las tasas endocrinológicas de curación con microcirugía, y los datos mostraron tasas de remisión un poco más altas con los procedimientos endoscópicos en comparación con la resección microquirúrgica (84% vs. 77%). Para macroadenomas, la diferencia era mayor, con un 70% de remisión en procedimientos endoscópicos frente a 45% de remisión en procedimientos microquirúrgicos. Se ha sugerido que las tasas de remisión que se consiguen tras la resección de microadenomas no serían diferentes de las obtenidas con microcirugía, ya que la visión obtenida con el endoscopio no ofrece una ventaja significativa sobre el microscopio para tumores intraselares pequeños²⁸. Además de tasas de eficacia similares o mejoradas, las técnicas endoscópicas ofrecen otras ventajas técnicas sobre las microquirúrgicas: se evitan inconvenientes bien reconocidos de la microcirugía como un campo quirúrgico más estrecho que está limitado por la anchura del espéculo nasal, una iluminación reducida cerca del objetivo quirúrgico, la incapacidad de visualizar puntos de referencia anatómicos específicos tales como las protuberancias carótidas que definen los límites de la silla turca, y una visión operatoria que está limitada por la línea de visión (fig. 1), lo que lo hace prácticamente imposible el inspeccionar completamente la cavidad dejada por el tumor tras la resección^{24,29,30}.

En la tabla 1 resumimos los datos de un reciente estudio prospectivo multicéntrico en el que sólo participaban cirujanos con un elevado grado de experiencia en cirugía endoscópica o en microcirugía, donde podemos observar que para el tratamiento de adenomas no funcionantes, las diferencias entre ambos grupos en manos muy expertas, no son muy llamativas³¹. Destaca la menor

incidencia de nuevos déficits postoperatorios con endoscopia y menor incidencia global de complicaciones.

En cambio, el tiempo quirúrgico es mayor con la técnica endoscópica, pero hay que tener en cuenta la mayor experiencia de aquellos que utilizan microcirugía; aunque los endoscopistas incluidos en el trabajo son algunos de los más expertos a nivel mundial, al tratarse de una técnica relativamente joven, es imposible que se acerquen a la trayectoria acumulada por los cirujanos que emplean microcirugía.

Radioterapia

Existen multitud de modalidades con las cuales se puede aplicar radiación en un adenoma hipofisario. Hoy en día las dos más aceptadas son la radioterapia estereotáctica fraccionada y la radiocirugía. En la tabla 2 se describen las principales diferencias entre ambas modalidades³².

La radioterapia ha sido indicada en recurrencias y como tratamiento adyuvante en AHNF parcialmente resecados. El riesgo relativo de recurrencia tras la cirugía es 1,97 respecto a cirugía más radioterapia³³. A los 10 años, el 90% no han progresado tras cirugía y radioterapia, mientras que en los no irradiados les sucede al 50-60%^{34,35}. Tradicionalmente, la radioterapia se ha reservado para tumores clínicamente agresivos, gran resto tumoral extraselar o recidivas¹⁸.

Globalmente, la radioterapia disminuye la tasa de recidiva o progresión, especialmente en los pacientes con resto postoperatorio^{34,36}. Cuando se consigue una resección total o subtotal, la radioterapia se puede demorar hasta la existencia de recidiva (si es que se produce), ya que parece que su efectividad es similar a la obtenida cuando se aplica en el postoperatorio inmediato³⁷.

Tabla 3
Resumen de las cinco mayores series de más de pacientes con AHNH que recibieron radiocirugía

Estudio	n	Seguimiento*	Control tumor	Hipopituitarismo	Déficit PPCC
Liščák et al. ⁵⁸	140	60	100% en 5 años	2%	0%
Iwata et al. ⁵⁹	100	33	98% en 3 años	4%	1%
Park et al. ⁶⁰	125	62	94 y 76% a 5 y 10 a.	24%	0,8% II, 1,6% otros
Starke et al. ⁶¹	140	50	97 y 87% a 5 y 10 a.	30%	12,8% II, 0,9% otros
Sheehan et al. ⁶²	512	36	91 y 85% a 5 y 10 a.	21%	6,6% II, 2,7% otros

PPCC: pares craneales.

* Seguimiento en meses.

El hipopituitarismo es una complicación frecuente que ocurre en 5-40% de los casos y hasta en un 80% a los 10 años³⁸. La radiación induce fallo hipofisario y también hipotalámico frecuentemente con hiperprolactinemia. El riesgo visual y la radionecrosis pueden ser virtualmente eliminados al aplicar una dosis total inferior a 50 Gy, fraccionando 1,8 Gy por día y haciendo una dosimetría 3D³⁹. Aunque los tumores radioinducidos son infrecuentes existe un riesgo del 2% a los 10 años, 2,4% a los 20 y 8,5% a los 30 años. Se han encontrado gliomas, sarcomas y meningiomas⁴⁰.

La radiocirugía (12-18 Gy en una sola sesión) consigue 83-100% de control tumoral e induce hipopituitarismo en 0-39% de los pacientes que presentan tumores de menos de 3 cm de diámetro y al menos 3 mm de distancia de las vías ópticas⁴¹. En la tabla 3 se muestran algunas de las series más importantes de tratamiento de AHNH con radiocirugía. La radioterapia estereotáxica fraccionada (48-54 Gy con 2 Gy por fracción) se desarrolló para minimizar la tasa de complicaciones y mejorar la precisión con respecto a radioterapia convencional (1-2 mm en lugar de 3-5 mm). Existe la posibilidad de realizar el fraccionamiento en pocas sesiones, el llamado hipofraccionamiento (25 Gy en cinco fracciones o 21 Gy en tres fracciones), que también ha mostrado ser efectivos³⁸. No hay consenso sobre el momento óptimo para administrar la radioterapia, aunque parece que el tratamiento radioquirúrgico adyuvante (antes de seis meses después de la operación) produce el mismo efecto a largo plazo en el control tumoral como radiocirugía retrasada (en el momento de la progresión), con tasas de efectividad del 92 y 96%, respectivamente. Hay estudios con radiocirugía y con *Gamma knife* que apoyan este criterio^{42,43}.

Por tanto, la eficacia de la radioterapia postoperatoria es evidente, independientemente de la técnica, y la radioterapia tardía parece tan efectiva como el tratamiento temprano en cuanto al control local. La tendencia actual es diferir la radioterapia a la etapa de recurrencia confirmada para minimizar la probabilidad de hipopituitarismo inducido por la radiación y de aparición de tumores radioinducidos¹⁸.

Historia natural de los AHNH

Es necesario conocer el comportamiento de los adenomas de hipófisis, ya que aunque sean tumores benignos, su crecimiento puede producir consecuencias devastadoras. Saber cómo se comportan a lo largo del tiempo nos ayudaría a indicar un tratamiento activo solamente en aquellos casos en que sea necesario. Aunque su tasa de progresión es difícil de estimar, son muchos los estudios que intentan predecir el comportamiento de estos tumores benignos. En un estudio retrospectivo realizado en Oxford, se estudiaron 40 pacientes con presuntos AHNH que no fueron tratados en el momento de la detección y tenían un seguimiento regular. Demostraron que durante un período de 16 años en los sujetos con macroadenomas, la probabilidad acumulativa de crecimiento tumoral a los cuatro años del inicio del periodo de observación fue del 44%. La gran mayoría de los macroadenomas con un aumento de tamaño (11/12) tenían compresión quiasmática con o sin defectos del campo visual. Por el contrario, los sujetos con microadenomas tenían una pequeña probabilidad de crecimiento tumoral (19% a

los cuatro años), que no se asociaba con compromiso visual. Estos datos sugieren que la política de «mirar y esperar» parece razonable para los microadenomas, pero probablemente no sea un enfoque seguro para los macroadenomas⁴⁴. Algunos AHNH muestran un crecimiento lento y requieren un periodo de observación prolongado, mientras que otros actúan más agresivamente e invaden las estructuras vecinas, lo que requiere intervención neuroquirúrgica para prevenir que a largo plazo se produzca una afectación visual o hipofunción hipofisaria⁴⁵.

El otro punto a considerar sería el riesgo de recidiva o crecimiento de un resto tumoral en un paciente ya intervenido. Un estudio sobre 159 pacientes con AHNH sometidos a cirugía, mostró que el riesgo de recurrencia era 3,7 veces mayor en el subgrupo que mostraban restos tumorales extraselares, en comparación con aquellos que tenían resto solamente intraselar. Además, sólo el 20,1% de los tumores con resección completa recurrieron con el tiempo. En los pacientes con resto tanto intra como extraselar, la tasa de recurrencia fue mayor a los 10 años en comparación con los cinco años, lo que lleva a la conclusión de que el seguimiento se debe hacer por un periodo de tiempo indefinido, y que el tratamiento quirúrgico debe ser más agresivo en los casos de afectación extraselar. Un metaanálisis publicado en 2012 que recogió 971 casos de AHNH⁴⁷, corroboró los datos del anterior estudio y concluyó que incluso sin resto tumoral tras la cirugía, el 12% recidivaban a los 10 años. Entre los que tenían resto tumoral, este creció en el 46% de los casos.

Respecto a la influencia de estos tumores en la esperanza de vida, un estudio británico con 546 AHNH, mostró una mortalidad estandarizada 3,6 veces más alta que la población general, atribuible a eventos cardiovasculares, infecciones y neoplasias. El único factor predictivo fue la edad superior a 50 años en el momento del diagnóstico⁴⁸.

Abordaje terapéutico de los AHNH

Ante la sospecha de un AHNH siempre hay que realizar un estudio hormonal, y añadir un estudio neurooftalmológico si se trata de un macroadenoma, cuyos datos junto con la resonancia magnética nos ayudará en la decisión de si está indicada la realización de tratamiento quirúrgico, que siempre es la primera opción de tratamiento.

Las indicaciones más aceptadas de indicación quirúrgica son⁴⁹⁻⁵¹:

- Sintomatología neurológica.
- Adenomas que contactaban con la vía óptica.
- Adenomas en los que tras decidirse un tratamiento expectante, se observó crecimiento tumoral durante el seguimiento.

Si se trata de adenomas que no comprimen la vía óptica ni producen alteraciones hormonales, habitualmente se opta por tratamiento expectante con vigilancia periódica^{52,53}.

En el caso de que el paciente haya sido intervenido, si no hay resto tumoral o este es muy pequeño, y la anatomía patológica no

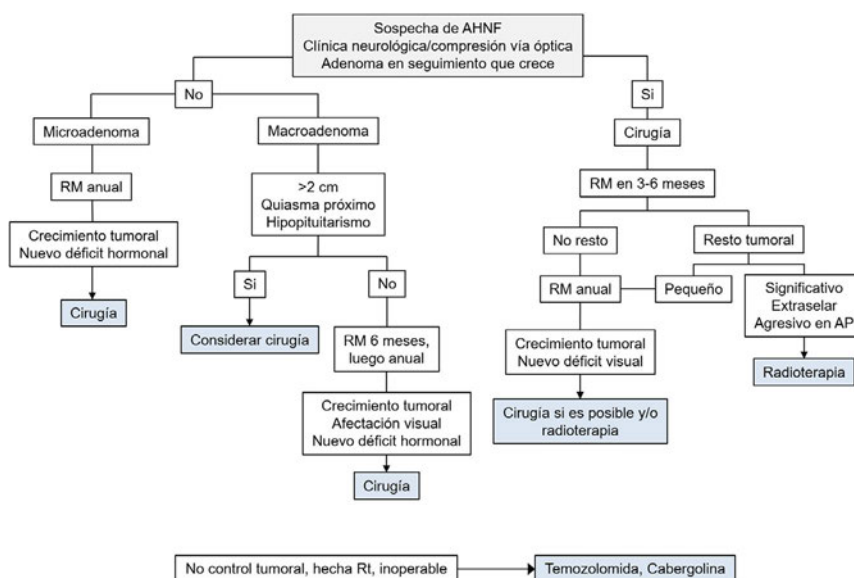


Figura 2. Algoritmo de manejo de un paciente con sospecha de adenoma hipofisario no funcionante.

AHNF: adenoma hipofisario no funcionante; RM: resonancia magnética; AP: anatomía patológica; Rt: radioterapia.

muestra datos de agresividad (carcinoma o ki-67 elevado), se hace vigilancia periódica^{10,52,53}.

Si hay resto importante o el tumor es agresivo, se completará el tratamiento con radioterapia. Si a pesar de ello el tumor continúa progresando, o se han agotado las opciones de repetir cirugía y radioterapia, se valorará iniciar temozolomida o cabergolina (fig. 2)^{18,54,55}. Debido a los resultados positivos obtenidos con el tratamiento con cabergolina, ha sido incluida en el esquema terapéutico, aunque hay que tener en cuenta que en la actualidad no figura en su ficha técnica la indicación para AHNF. Por tanto siempre se debe emplear como fármaco fuera de indicación y tras firmar el paciente el consentimiento informado.

En los casos de recidivas o crecimiento de un resto tumoral, se intentará una nueva cirugía si se considera que se puede hacer una exéresis de un volumen significativo de la lesión. En caso de que no se haya podido hacer la reintervención, o exista cualquier resto, se aconseja completar el tratamiento con radioterapia^{17,18,56,57}.

Conclusiones

Se debe realizar un tratamiento activo de los adenomas hipofisarios que producen síntomas, contactan con la vía óptica o muestran crecimiento en pruebas de imagen. El tratamiento será quirúrgico, reservándose la radioterapia fundamentalmente para casos de resto tumoral postquirúrgico significativo no extirpable y para casos de anatomías patológicas agresivas. El tratamiento médico se reserva para situaciones en que se ha agotado el tratamiento quirúrgico y radioterápico.

El tratamiento quirúrgico más aconsejable es el endoscópico, aunque en manos expertas la microcirugía obtiene resultados sólo ligeramente inferiores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Osamura RY, Lopes MBS, Grossman A, Kontogeorgos G, Trouillas J. Introduction. En: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editores. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed Lyon: IARC; 2017. p. 13.
- Castaño L, Martínez De La Piscina I, Portillo N, Rica I. Adenomas hipofisarios: Impacto clínico de los hallazgos moleculares. Rev Esp Endocrinol. 2017;35:45.
- AlMalki MH, Ahmad ME, Brema I, Aldahmani KM, Pervez N, Al-Dandan S, et al. Contemporary Management of Clinically Non-functioning Pituitary Adenomas: A Clinical Review. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2020;13:1-13.
- Inoshita N, Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: Overview and comments. Brain Tumor Pathol. 2018;35:51-6.
- Shomali ME, Katznelson L. Medical therapy of gonadotropin-producing and non-functioning pituitary adenomas. Pituitary. 2002;5:89-98.
- Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, et al. Guidelines: Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Primary Management of Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas. Neurosurgery. 2016.
- Greenman Y. Management of endocrine disease: present and future perspectives for medical therapy of nonfunctioning pituitary adenomas. Eur J Endocrinol. 2017;177:R113-24.
- Greenman Y, Cooper O, Yaish I, Robenshtok E, Sagiv N, Jonas-Kimchi T, et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. Eur J Endocrinol. 2016;175:63-72.
- Losa M, Bogazzi F, Cannavo S, Ceccato F, Curto L, De Marinis L, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. J Neurooncol. 2016;126:519-25.
- McCormack AJ, Dekkers O, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. Eur J Endocrinol. 2018;178:265-76.
- Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic E, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018;178:G1-24.
- Kurosaki M, Lüdecke DK, Flitsch J, Saeger W. Surgical treatment of clinically non-secreting pituitary adenomas in elderly patients. Neurosurgery. 2000;47:843-8.
- Schaberg MR, Anand VK, Schwartz TH. 10 Pearls for safe endoscopic skull base surgery. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43:945-54.
- De Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM, Laws ER, Post KD, Mayberg MR, et al. Endoscopic transphenoidal approach: Adaptability of the procedure to different sellar lesions. Neurosurgery. 2002;51:699-707.
- Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microsurgical pituitary adenoma surgery: A systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:843-9.

Cómo citar este artículo: Pérez-López C, et al. Enfoque terapéutico de los adenomas hipofisarios no funcionantes. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.019>

G Model

MEDCLI-5522; No. of Pages 6

ARTICLE IN PRESS

6

C. Pérez-López et al. / Med Clin (Barc). 2020;xxx(xx):xxx-xxx

16. Kasemsiri P, Carrau RL, Ditzel Filho LFS, Prevedello DM, Otto BA, Old M, et al. Advantages and limitations of endoscopic endonasal approaches to the skull base. *World Neurosurg*. 2014;82:S12-21.
17. Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefo S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: A series of 555 patients. *Pituitary*. 2014;17:307-19.
18. Delgado-López PD, Pi-Barrio J, Dueñas-Polo MT, Pascual-Llorente M, Gordón-Bolaños MC. Recurrent non-functioning pituitary adenomas: a review on the new pathological classification, management guidelines and treatment options. *Clin Transl Oncol*. 2018;20:1233-45.
19. Frank G, Pasquini E, Farneti G, Mazzatenta D, Sciarretta V, Grasso V, et al. The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. *Neuroendocrinology*. 2006;83:240-8.
20. Almutairi RD, Muskens IS, Cote DJ, Dijkman MD, Kavouriadis VK, Crocker E, et al. Gross total resection of pituitary adenomas after endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery: a meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160:1005-21.
21. Yu SY, Du Q, Yao SY, Zhang KN, Wang J, Zhu Z, et al. Outcomes of endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery on non-functioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2018;22:2023-7.
22. Zaidi HA, Awad AW, Bohl MA, Chapple K, Knecht L, Jahnke H, et al. Comparison of outcomes between a less experienced surgeon using a fully endoscopic technique and a very experienced surgeon using a microscopic transsphenoidal technique for pituitary adenoma. *J Neurosurg*. 2016;124:596-604.
23. Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, Huang C, Anand VK, Boockvar JA, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 2011;30:E10.
24. Lucas JW, Zada G. Endoscopic Surgery for Pituitary Tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23:269-76.
25. Dhandapani S, Singh H, Negr HM, Cohen S, Anand VK, Schwartz TH. Cavernous Sinus Invasion in Pituitary Adenomas: Systematic Review and Pooled Data Meta-Analysis of Radiologic Criteria and Comparison of Endoscopic and Microscopic Surgery. *World Neurosurg*. 2016;96:36-43.
26. Tabae A, Anand VK, Barron Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, et al. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and metaanalysis. *J Neurosurg*. 2009;111:545-54.
27. Dorward N. Endocrine outcomes in endoscopic pituitary surgery: a literature review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152:1275-9.
28. D'Haens J, Van Rompaey K, Stadnik T, Patrick Haentjens, Kris Poppe Brigitte Velkeniers et al. Fully endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary adenomas: a retrospective comparison with traditional transsphenoidal microsurgery in the same institution. *Surg Neurol*. 2009;72:336-40.
29. Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis Part I. Crista galli to the sella turcica. *Neurosurg Focus*. 2005;19:E3.
30. Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Zanation A, Prevedello D, Gardner P, et al. Endoscopic skull base surgery: Principles of endonasal oncological surgery. *J Surg Oncol*. 2008;97:658-64.
31. Little AS, Kelly DF, White WL, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Chicoine MR, et al. Results of a prospective multicenter controlled study comparing surgical outcomes of microscopic versus fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas: the Transsphenoidal Extent of Resection (TRANSSPHER) Study. *J Neurosurg*. 2019.
32. Lecumberri B. Efectos cognitivos de la radioterapia convencional en pacientes con adenomas hipofisarios. Universidad Autónoma de Madrid. 2009.
33. Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:777-91.
34. Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: A study of 142 patients. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:193-200.
35. Olsson DS, Buchfelder M, Schlaffer S, Bengtsson BA, Jakobsson KE, Johannsson G, et al. Comparing progression of non-functioning pituitary adenomas in hypopituitarism patients with and without long-term GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:663-9.
36. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: A useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:823-9.
37. Park P, Chandler WF, Barkan AL, Orrego JJ, Cowan JA, Griffith KA, et al. The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery*. 2004;55:100-6.
38. Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F, Clavier L, Coche Dequéant B, Desailoud R, et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76:228-38.
39. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MWJ, Statham PFX, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: Long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol*. 2009;93:597-601.
40. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: Update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:800-4.
41. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Cantore G, Enrici RM. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: From conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev*. 2007;30:167-75.
42. Sadik ZHA, Voormolen EHJ, Depauw PRAM, Burhani B, Nieuwlaet WA, Verheul J, et al. Treatment of Nonfunctional Pituitary Adenoma Postoperative Remnants: Adjuvant or Delayed Gamma Knife Radiosurgery? *World Neurosurg*. 2017;100:361-8.
43. Pomeraniec IJ, Dallapiazza RF, Xu Z, Jane JA, Sheehan JP. Early versus late Gamma Knife radiosurgery following transsphenoidal resection for nonfunctioning pituitary macroadenomas: A matched cohort study. *J Neurosurg*. 2016;125:202-12.
44. Karavitaki N, Collison K, Halliway J. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol*. 2007;67:938-43.
45. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21:111-8.
46. O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O'Kelly P, et al. The natural history of surgically treated but radiotherapy-naïve non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:709-14.
47. Chen Y, Wang CD, Su ZP, Chen YX, Cai L, Zhuge QC, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology*. 2012;96:333-42.
48. Ntali G, Capatina C, Fazal-Sanderson V, Byrne JV, Cudlip S, Ashley B, et al. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:137-45.
49. Levy MJ, Robertson IJ, Khalk N, Vitello S, Reddy N, Bhake R, et al. Long-term follow-up of a large prospective cohort of patients with nonfunctioning pituitary adenomas: The outcome of a conservative management policy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89:354-9.
50. Sethi DS, Pillay PK. Endoscopic management of lesions of the sella turcica. *J Laryngol Otol*. 1995;109:956-62.
51. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76:239-47.
52. Kumar S, Darr A, Hobbs CG, Carlin WV. Endoscopic, endonasal, trans-sphenoidal hypophysectomy: Retrospective analysis of 171 procedures. *J Laryngol Otol*. 2012;126:1033-40.
53. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3717-26.
54. Singh TD, Valizadeh N, Meyer FB, Atkinson JLD, Erickson D, Rabinstein AA. Management and outcomes of pituitary apoplexy. *J Neurosurg*. 2015;122:1450-7.
55. Koutourousiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Paluzzi A, Wang EW, Snyderman CH. Endoscopic endonasal surgery for giant pituitary adenomas: Advantages and limitations. *J Neurosurg*. 2013;118:621-31.
56. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: Presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol*. 2011;102:129-38.
57. Sheehan J, Lee CC, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for the Management of Patients with Residual or Recurrent Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79:E539-40.
58. Liščák R, Vladyka V, Marek J, Šimonová G, Vymazal J. Gamma knife radiosurgery for endocrine-inactive pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149:999-1006.
59. Iwata H, Sato K, Tatewaki K, Yokota N, Inoue M, Baba Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma: High local control with low toxicity. *Neuro Oncol*. 2011;13:916-22.
60. Park KJ, Kano H, Parry PV, Niranjana A, Flickinger JC, Lunsford LD, et al. Long-term outcomes after gamma knife stereotactic radiosurgery for nonfunctional pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2011;69:1188-99.
61. Starke RM, Williams BJ, Jane JA, Sheehan JP. Gamma Knife surgery for patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas: Predictors of tumor control, neurological deficits, and hypopituitarism. *J Neurosurg*. 2012;117:129-35.
62. Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, Young B, Sneed PK, Chiang VL, et al. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: A multicenter study. *J Neurosurg*. 2013;119:446-56.

Cómo citar este artículo: Pérez-López C, et al. Enfoque terapéutico de los adenomas hipofisarios no funcionantes. *Med Clin (Barc)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.019>

ANEXO VI. PREMIOS OBTENIDOS A PARTIR DE ESTA TESIS

Primer premio en la convocatoria por parte de la Sociedad Madrileña de Neurocirugía del XIV Premio Neuroquirúrgico de la SONCAM “Dr. Pedro Mata”, con el trabajo titulado: “Estudio volumétrico de adenomas hipofisarios no funcionantes: factores implicados en el grado de resección en cirugía endoscópica endonasal”.

PRIMER PREMIO

con una dotación económica de 3.000 euros,
corresponde al trabajo titulado:

ESTUDIO VOLUMÉTRICO DE ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES: FACTORES IMPLICADOS EN EL GRADO DE RE- SECCIÓN EN CIRUGÍA ENDOSCÓPICA ENDONASAL

Autores: Carlos Pérez López, Alexis Junnior Palpán Flores, Alberto Isla Guerrero

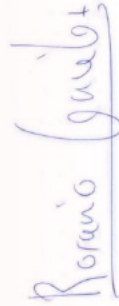
Centro de Trabajo: Hospital Universitario La Paz

Provincia: Madrid

23 de octubre de 2020



D. Alfonso Lagares Gómez-Abascal
Secretario de la SONCAM



D. Rosario González Rodríguez
Presidenta de la SONCAM

ANEXO VII. MATERIAL AUDIOVISUAL DE APOYO AL CONTENIDO DE ESTA TESIS

Puede descargar el contenido audiovisual que sirve de apoyo al contenido de esta tesis en el siguiente enlace:

https://drive.google.com/drive/folders/11lUnF_VdUNzHI4Pz_A5Jct5Gg7ZoJZS5

También puede escanear el siguiente código QR para acceder al material audiovisual.



